

Groh-Knudsen, Heike

Disbui. München

1988

Aus der Radiologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med. J. Lissner

Ergebnisse der Bestrahlung lokoregionärer Rezidive des
Mammakarzinoms von 1975 mit 1981

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heike Groh geb. Knudsen
aus
Bad Homburg v.d. H.
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.J.Lissner

Mitberichterstatter: 1. Prof.Dr.med.W.Köpcke
2. Prof.Dr.med.H.-J.Kolb

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr.med.N.Willich

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.1988

Meinen Eltern und Jochen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546201_0003

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
2. Allgemeiner Teil	9
2.1. Das Mammakarzinom	9
2.1.1. Statistik und Epidemiologie	9
2.1.2. Pathogenese	10
2.1.3. Anatomie	11
2.1.4. Wichtige Faktoren für die Überlebensprognose	12
2.1.4.1. Alter	12
2.1.4.2. Menopausenstatus	12
2.1.4.3. Morphologische Tumorcharakteristika und Tumorklassifikation	13
2.1.4.3.1. Tumorlokalisation	13
2.1.4.3.2. Tumorgroße	14
2.1.4.3.3. Axillärer Lymphknotenbefall	14
2.1.4.3.4. Tumorklassifikation	15
2.1.4.4. Histopathologie	17
2.1.4.4.1. Histologische Tumorklassifikation	17
2.1.4.4.2. Histopathologisches Grading	19
2.1.4.5. Hormonrezeptorstatus	19
2.1.4.6. Immunologische Tumormarker (CEA)	20
2.2. Therapie des Mammakarzinoms	21
2.2.1. Chirurgische Therapie	21
2.2.2. Strahlentherapie	24
2.2.2.1. Allgemeines zur Strahlentherapie	24
2.2.2.2. Physikalische Vorbemerkungen	25
2.2.2.3. Megavolttherapie	26
2.2.2.4. Technik der postoperativen Strahlentherapie beim Mammakarzinom	27
2.2.2.5. Bestrahlungsplan der postoperativen Strahlentherapie an der Radiologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München	28

2.2.3.	Systemische Therapie	31
2.3.	Das lokoregionäre Rezidiv	33
2.3.1.	Definition	33
2.3.2.	Pathogenese	33
2.3.3.	Prognostisch relevante Faktoren für die Inzidenz lokoregionärer Rezidive	34
2.3.3.1.	Ausdehnung des Primärtumors	34
2.3.3.2.	Axillärer Lymphknotenbefall	35
2.3.3.3.	Lokalisation des Primärtumors	37
2.3.3.4.	Histologischer Malignitätsgrad	38
2.3.3.5.	Hormonrezeptorstatus	38
2.3.3.6.	Alter	39
2.3.3.7.	Therapie	39
2.3.3.7.1.	Einfluß der Therapie auf die Lokalrezidiv- häufigkeit	39
2.3.3.7.1.1.	Operation	39
2.3.3.7.1.2.	Operation und Bestrahlung	42
2.3.4.	Lokalisation des Lokalrezidivs	48
2.3.5.	Zeitliches Auftreten lokoregionärer Rezidive	49
2.3.6.	Prognostische Bedeutung der Lokalrezidive	49
2.3.7.	Besonderheiten der Therapie lokoregionärer Rezidive	50
2.3.8.	Komplikationen der Strahlentherapie	52
2.4	Fernmetastasierung	52
3.	Spezieller Teil	54
3.1.	Problemstellung	54
3.2.	Patientengut und Methodik	55
3.2.1.	Kollektivbeschreibung	55
3.2.2.	Methodik	57
3.2.2.1.	Allgemeines	57
3.2.2.2.	Statistische Methoden	58
3.2.2.2.1.	Univariate Analyse	58
3.2.2.2.2.	Multivariate Analyse	59

3.3.	Vorgeschichte	59
3.3.1.	Behandlung des Primärtumors	60
3.3.1.1.	Operation	60
3.3.1.2.	Bestrahlung	60
3.3.1.3.	Systemtherapie	61
3.3.2.	Patientencharakteristika	62
3.3.2.1.	Alter	62
3.3.2.2.	Menopausenstatus	63
3.3.3.	Tumorspezifische Charakteristika	63
3.3.3.1.	Lage des Primärtumors	63
3.3.3.2.	Größe des Primärtumors	64
3.3.3.3.	Axillärer Lymphknotenbefall	65
3.3.3.4.	Stadieneinteilung nach UICC	67
3.3.3.5.	Histopathologie	68
3.3.3.5.1.	Tumorspezifikation	68
3.3.3.5.2.	Histopathologisches Grading	69
3.3.3.6.	Hormonrezeptorstatus	69
3.3.3.7.	CEA	69
3.4.	Das Lokalrezidiv (LR) und seine Therapie	71
3.4.1.	Alter beim ersten Lokalrezidiv	71
3.4.2.	Rezidivfreies Intervall	71
3.4.3.	Lage des LR und betroffene LR-Regionen	73
3.4.4.	Größe des Lokalrezidivs	74
3.4.5.	Therapie des Lokalrezidivs	75
3.4.5.1.	Bestrahlung	75
3.4.5.1.1.	Bestrahlungsmodus und Strahlenart	75
3.4.5.1.2.	Bestrahlungstechnik	76
3.4.5.1.3.	Feldgröße und Dosierung	77
3.4.5.1.4.	Weitere Lokalrezidivtherapie	78
3.5.	Ergebnisse	79
3.5.1.	Ergebnisse bezüglich Überleben	80
3.5.1.1.	Überlebenskurven nach Cutler-Ederer für Kollektiv A	80

3.5.1.1.1.	Alter zur Zeit des ersten Lokalrezidivs und Überleben	80
3.5.1.1.2.	Menopausenstatus bei Primärtherapie und Überleben	81
3.5.1.1.3.	Primärtumorgröße und Überleben	82
3.5.1.1.4.	Axillärer Lymphknotenstatus und Überleben	83
3.5.1.1.5.	Stadien nach UICC und Überleben	84
3.5.1.1.6.	Rezidivfreies Intervall und Überleben	85
3.5.1.1.7.	Lokalrezidivgröße und Überleben	86
3.5.1.1.8.	Lokalrezidivlage und Überleben	87
3.5.1.1.9.	Befall einer/mehrerer Regionen und Überleben	88
3.5.1.1.10.	Lokalrezidivdosis (LR-Dosis) und Überleben	89
3.5.1.2.	Darstellung einiger Überlebenskurven der Kollektive B und C	90
3.5.2.	Ergebnisse bezüglich lokalem Erfolg	94
3.5.2.1.	Ansprechraten und lokale Remission	94
3.5.2.2.	Lokale Erfolgsraten	94
3.5.2.3.	Weitere LR-Therapie und lokaler Erfolg	97
3.5.2.4.	Re-Rezidive	97
3.5.3.	Ergebnisse statistischer Analysen	98
3.5.3.1	Analysen potentiell prognostisch bedeut-samer Faktoren für den lokalen Erfolg	98
3.5.3.1.1.	Abhängigkeit der einzelnen Prognosefaktoren vom lokalen Erfolg	98
3.5.3.1.2.	Abhängigkeit der Merkmale untereinander	98
3.5.3.1.3.	Multivariate Analyse bezüglich lokalem Erfolg	99
3.5.3.2.	Analysen potentiell prognostisch bedeut-samer Faktoren für das Überleben	100
3.5.3.2.1.	Einfluß der einzelnen Prognosefaktoren auf die Überlebenszeit	100
3.5.3.2.2.	Multivariate Analyse bezüglich Überleben	101
3.5.3.2.3.	Vergleich der Überlebenskurven einiger weiterer Kollektive	102
3.5.4.	Komplikationen der Strahlentherapie	102
3.5.5.	Krankheitsverlauf	104
3.5.5.1.	Fernmetastasierung und Überleben	104

3.5.5.2.	Bedeutung des Lokalrezidivs für die Prognose in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung	105
4.	Diskussion	107
4.1.	Häufigkeitsverteilung der prognostischen Parameter	107
4.1.1.	Alter z.Zt. des 1.Lokalrezidivs	107
4.1.2.	Menopausenstatus	107
4.1.3.	Ausdehnung des Primärtumors	108
4.1.4.	Rezidivfreies Intervall	108
4.1.5.	Lokalrezidivgröße	109
4.1.6.	Lokalrezidivlage	110
4.1.7.	Zahl der betroffenen Lokalrezidivregionen	110
4.1.8.	Lokalrezidivbestrahlung	111
4.1.9.	Statistische Analyse der prognostischen Parameter	111
4.2.	Überlebensprognose	112
4.2.1	Alter zur Zeit des ersten Lokalrezidivs und Überleben	112
4.2.2.	Menopausenstatus und Überleben	112
4.2.3.	Primärtumorgröße und Überleben	113
4.2.4.	Axillärer Lymphknoten-Befall und Überleben	113
4.2.5.	UICC-Stadien und Überleben	114
4.2.6.	Rezidivfreies Intervall und Überleben	115
4.2.7.	Lokalrezidivgröße und Überleben	117
4.2.8.	Lokalrezidivlage und Überleben	117
4.2.9.	Gleichzeitig betroffene Lokalrezidiv- regionen und Überleben	119
4.2.10.	Lokalrezidivbestrahlung und Überleben	120



4.2.11.	Bedeutung der Fernmetastasierung und wiederholter lokoregionärer Rezidive für das Überleben anhand ausgewählter Über- lebenskurven der Kollektive B und C	121
4.3.	Lokaler Erfolg	123
4.3.1.	Ansprechraten	123
4.3.2.	Lokale Erfolgsraten	124
4.3.2.1.	Lokaler Erfolg ohne Untergruppen	124
4.3.2.2.	Alter und lokaler Erfolg	125
4.3.2.3.	Menopausenstatus und lokaler Erfolg	125
4.3.2.4.	Primärtumorgroße und lokaler Erfolg	125
4.3.2.5.	Axillärer LK-Befall u. lokaler Erfolg	126
4.3.2.6.	UICC-Stadien und lokaler Erfolg	126
4.3.2.7.	Rezidivfreies Intervall u. lok. Erfolg	126
4.3.2.8.	Lokalrezidivgröße und lokaler Erfolg	127
4.3.2.9.	Lokalrezidivlage und lokaler Erfolg	127
4.3.2.10.	Befall einer/mehrerer Regionen und lokaler Erfolg	128
4.3.2.11.	Lokalrezidivbestrahlung und lokaler Erfolg	128
4.3.2.12.	Weitere Lokalrezidivtherapie und lokaler Erfolg / Therapieempfehlungen	129
4.3.3.	Re-Rezidivraten	131
4.4.	Schlußbetrachtung	132
5.	Zusammenfassung	136
6.	Anhang: Tabellen zu lokalen Erfolgsraten Fragebogen	139 155
7.	Literaturverzeichnis	157
8.	Addendum	170
8.1.	Danksagung	170
8.2.	Lebenslauf	171

1. Einleitung

Lokoregionäre Rezidive, das heißt Tumorezidive im Bereich der ipsilateralen regionären Lymphknoten und / oder Brustwand, sind nach wie vor ein häufiges Problem des Mammakarzinoms. In der Literatur wird die Rezidivrate mit 10-25 Prozent angegeben - abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors und der primären Therapie. Ein Lokalrezidiv ist für die Patientin eine oft sehr belastende Komplikation, vor allem bei flächenhafter Ausdehnung an der Brustwand (Lymphangiosis carcinomatosa), die nicht primär operativ angegangen werden kann, und bei fortgeschrittenerem Stadium. Doch das Auftreten eines solchen Rezidivs ist nicht nur wichtig für die Lebensqualität; wegen der meist gleichzeitig oder bald nachfolgenden Fernmetastasierung bei 60 bis über 90 Prozent der Patientinnen erweist es sich häufig als prognostisch bedeutsam. In den meisten Fällen ist daher das lokoregionäre Rezidiv ein erstes Zeichen der beginnenden Tumorgeneralisierung. Neuere Studien weisen andererseits darauf hin, daß es bei ca. 10-20 % der Fälle nicht zu einer solchen Generalisierung kommt (24). Als Ausdruck der Tatsache, daß die Auffassungen von der Pathogenese lokoregionärer Rezidive sehr unterschiedlich sind (unvollständige Primärtumorentfernung, intraoperative Streuung, retrograde Ausbreitung, Beginn der Fernmetastasierung), ist die Therapie lokoregionärer Rezidive bis heute umstritten - vor allem dann, wenn das Rezidiv als einzige Tumormanifestation auftritt. Ist bereits eine Generalisierung des Karzinoms nachweisbar, so wird man der Systemtherapie den Vorzug geben und eventuell zusätzlich eine palliative Lokaltherapie vornehmen, wenn dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patientin zu erwarten ist. Einige Autoren (1) lehnen auch bei isolierten Lokalrezidiven eine kurative Therapie wegen der schlechten Allgemeinprognose ab. Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit steht unseres Erachtens außer Frage, daß solitäre

lokoregionäre Rezidive kurativ angegangen werden sollten. Dabei scheint heute im allgemeinen eine alleinige chirurgische Therapie nicht ausreichend; in der Regel wird der Strahlentherapie - möglichst in Kombination mit chirurgischer Excision - der Vorzug gegeben. Eine adäquate erfolgreiche Lokaltherapie ist für die Patientinnen in jedem Fall durch die lokale Sanierung psychisch und körperlich entlastend. Nach neueren Untersuchungen ist sie selbst ohne lokale Symptome gerechtfertigt, weil sich nur so spätere Beschwerden verhindern lassen (12). Darüber hinaus läßt sich nach jüngsten Ergebnissen einiger Autoren (8,23,24,29,107) sogar die Überlebensprognose der Patientinnen positiv beeinflussen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse der Strahlentherapie sowie einiger Therapiekombinationen aus den Jahren 1975-1981 an der Radiologischen Klinik der Universität München zu analysieren und danach den Bestrahlungsmodus gegebenenfalls zu optimieren. Darüberhinaus untersuchten wir verschiedene Prognoseparameter, die in der Literatur für die lokale und/oder Überlebensprognose als relevant diskutiert werden bzw. sich schon erwiesen haben.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Das Mammakarzinom

2.1.1. Statistik und Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit etwa 20% aller weiblichen malignen Tumoren die häufigste aller Krebserkrankungen der Frau in Europa. Statistische Untersuchungen haben beträchtliche Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit bei verschiedenen Völkern ergeben:

In der Bundesrepublik, Frankreich und Italien erkranken 17 von 100.000 Einwohnern, in den USA 26, in Japan hingegen nur 4. Die weltweite Erkrankungshäufigkeit im Einzelnen veranschaulicht Abb. 1.

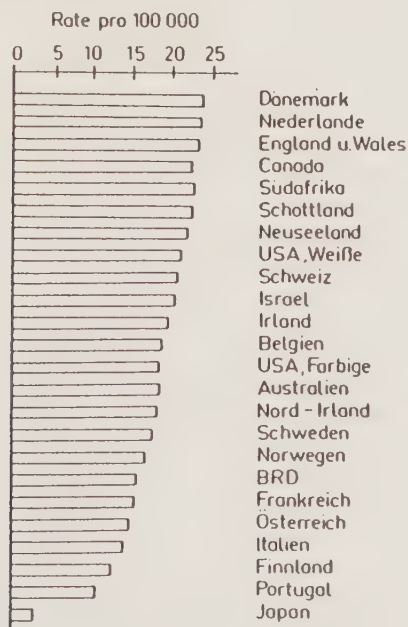


Abb. 1: Internationale Mortalitätsraten an Mammakarzinom (nach Maas (in 7))

Die Zahl der Erkrankungen nimmt fast überall auf der Welt langsam zu, während die Mortalität - wohl durch Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen - etwa gleich bleibt oder sinkt (66). 98,7% der Mammakarzinome betreffen Frauen, nur 1,3% Männer. Mit steigendem Alter nimmt auch das Erkrankungsrisiko zu. Nach Frommhold (46) erreicht die Alterskurve einen ersten Höhepunkt bei 40 bis 49, einen zweiten bei 50 bis 59 Jahren. Frischbier (45) beobachtet nur ein Altersmaximum bei 55 - 60 Jahren.

2.1.2.Pathogenese

Für die Entstehung des Mammakarzinoms werden verschiedene Ursachen diskutiert:

1. Genetische Faktoren:

- familiäre Disposition (Mamma-Ca als Erbkrankheit und Bestandteil verschiedener Syndrome (?))

2. Endokrine Faktoren, die für ein "ungünstiges hormonelles Milieu" (71) verantwortlich sind:

- Alter
- Menopausenstatus
- frühe Menarche
- späte erste Geburt
- frühes Abstillen

3. Persönliche Konstitution:

- Vorerkrankungen der Mamma (Mastopathie, benigne Veränderungen, Karzinom der kontralateralen Brust)
- frühere Malignome anderer Organe
- endogene immunologische Insuffizienz (Thymus - T-Zell-atrophie/-aplasie)
- psychischer Stress

4. Umwelteinflüsse:

- Ernährung (hoher Fettkonsum, hoher Kohlenhydratanteil)
- exogene Immunsuppression durch ionisierende Strahlen, Chemotherapie, Corticosteroide o.a. Immunsuppressiva.
- chemische u.a. Karzinogene
- Viren

2.1.3. Anatomie

Die Brustdrüse ist ein weiches, relativ homogenes Organ, das in der Subkutis im Bereich der 2. bis 6. Rippe vom Sternalrand bis zur mittleren Axillarlinie locker fixiert ist (80,112).

Für die Ausbreitung des Mammakarzinoms sind die Lymphabflußwege der Brustdrüse von Bedeutung, ihre Kenntnis ist Voraussetzung für lokale Interventionen seitens Chirurgie und / oder Strahlentherapie. Die Mamma ist von einem oberflächlichen Plexus areolaris und einem tiefen Plexus subareolaris mit Lymphgefäßen durchsetzt.

- 75% ihre Lymphe fließen über die Sörorius'sche Lymphknotengruppe am Pektoralisunterrand zu den Nn.11.axillares superficiales und profundi (=centrales) und von dort weiter über die infra- (=Nn.11.apicales) und supraklavikulären Lymphknoten zum Truncus jugularis bzw. Ductus thoracicus (1 in Abb. 2).
- Der parasternale Mammaryalymphstrom nimmt die Lymphe vor allem der medialen Brustdrüse auf und leitet sie über die Nn.11.supraclaviculares zum Truncus / Ductus. Diese sternalen Lymphbahnen anastomosieren mit interkostalen, mediastinalen und kontralateralen parasternalen Lymphbahnen. Hieraus erklärt sich z.T. die Entstehung "innerer" (Mediastinum, Lunge, Pleura) und "paradoxe" (kontralaterale Mamma und Lymphknoten) Metastasen (2 in Abb. 2).
- Weniger als 2% der Lymphe wird vor allem vom Plexus areolaris zwischen den Mm. pectorales hindurch direkt zu den tiefen axillären oder infraklavikulären Lymphknoten drainiert (3 in Abb. 2).



Abb. 2: Lymphabflußwege der Mamma (nach 89)

2.1.4. Wichtige Faktoren für die Überlebensprognose

Bei Diagnosestellung sollte sich der behandelnde Arzt ein möglichst umfassendes Bild vom Gesamtzustand der Patientin machen: Alter, Ernährungszustand, Allgemeinbefinden einschließlich der psychischen Verfassung, Menopausenstatus, Sekundärerkrankungen u.a.

2.1.4.1. Alter

Nach Ansicht der meisten Autoren ist das Lebensalter nicht von entscheidender Bedeutung (14,16,48,62,86). Taylor (105) fand für jüngere Patientinnen eine schlechtere Prognose wegen des häufiger höheren Malignitätsgrades und der früheren Metastasierung. Nach Clark (25) haben die 35-64-jährigen und die über 70-jährigen eine bessere Prognose.

2.1.4.2. Menopausenstatus

Anderson (3) unterscheidet nach dem Menopausenstatus zwei Untergruppen des Mammakarzinoms: Bei der prämenopausalen

Erkrankungsform, die im Zusammenhang mit Östrogenen steht, kommen vor allem die Wirtsfaktoren einschließlich der genetischen Disposition zum Tragen; der postmenopausale Brustkrebs, für den Hormone der Nebennierenrinde von Bedeutung sind, ist eher durch Umweltfaktoren inklusive Ernährung bedingt.

Valagussa et al (111) und Fisher (39) messen dem Menopausenstatus keine wesentliche Bedeutung für die Prognose zu. Hamilton et al. (52) fanden hingegen eine schlechtere Prognose in der Postmenopause.

2.1.4.3. Morphologische Tumorcharakteristika und Tumorklassifikation

Für den Patienten von großer prognostischer Bedeutung und für den behandelnden Arzt wesentliche Grundlage einer sinnvollen Therapieplanung ist es, möglichst genaue und vergleichbare Aussagen über den Stand der Erkrankung zu erhalten. Folgende klinische und postoperative histopathologische Parameter erlauben präzise Aussagen über die lokale Ausbreitung und Morphologie des Tumors:

2.1.4.3.1. Tumorlokalisation

Etwa die Hälfte aller Brustdrüsentumoren geht vom oberen äußeren Quadranten (I) aus. Die Quadrantenlokalisation nach Schmidt-Matthiesen (96) zeigt Abb.3.

Rechte und linke Brustseite sind etwa gleich häufig betroffen (70). 5-10 % der Tumoren wachsen multifokal. Bei 0,3-1,6 % der Patientinnen ist die Erkrankung klinisch bilateral.

Die Lokalisation des Primärtumors ist für die weitere lokale und regionäre Tumorausbreitung von Bedeutung. Das weitere therapeutische - insbesondere strahlentherapeutische - Vorgehen hängt wesentlich von der Wahrscheinlichkeit des Befalls vor allem der parasternalen Lymphknoten ab. Für kleine, lateral gelegene Tumoren, die noch nicht in die axillären Lymphknoten metastasiert sind, fand z.B. Denoix (33) keinen Befall der parasternalen Lymphknoten, Lacour et

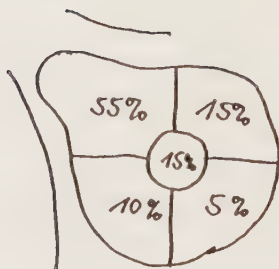


Abb. 3: Quadrantenlokalisation nach Schmidt-Matthiesen (96)

al. (69) in 4 % der Fälle. Bei medialem oder zentralem Tumorsitz ist mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit mit parasternalem Lymphknotenbefall zu rechnen (111).

2.1.4.3.2. Tumorgröße

Nach den Untersuchungen der meisten Autoren hat die Größe des Primärtumors allein schon eine entscheidende prognostische Bedeutung (20,48,72,88,105). Nach Hamilton et al. (52) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 1-2 cm Tumorgröße 85 %, bei 3-4 cm 72 % und bei 5 cm noch 45 %. Valagussa et al. (111) messen der Größe des Primärtumors nur im Zusammenhang mit positiven axillären Lymphknoten einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu.

2.1.4.3.3. Axillärer Lymphknotenbefall

"Die Feststellung befallener axillärer Lymphknoten ist derzeit der wesentlichste Faktor für die Art der Nachbehandlung nach der chirurgischen Therapie" (Sauer, 93). Die meisten Autoren weisen in ihren Arbeiten übereinstimmend nach, daß histologisch positive axilläre Lymphknoten die Prognose der Patientin wesentlich verschlechtern; so Taylor (105), Haagensen und Stout (48), Fischer et al. (39),

Hamilton et al. (52), Wallgren et al. (113), Host und Brennhovd (59,60), Valagussa et al. (111), v.Lieven und Rohloff (72). Ebenso ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten von Bedeutung. Fletcher et al. (44) geben 10-Jahres-Überlebensraten von 54 % bei 1-3 und von 36 % bei 4 und mehr befallenen Axillalymphknoten nach radikaler Mastektomie und Bestrahlung an. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Valagussa et al. (111): bei negativen axillären Lymphknoten überlebten 81 % der Patientinnen 10 Jahre, bei 1-3 positiven Lymphknoten 53,7 %, bei 4 und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 25,6 %.

2.1.4.3.4. Tumorklassifikation

Zu Beginn dieses Jahrhunderts faßte Steinthal erstmals die o.g. morphologischen Tumorcharakteristika zu Stadien zusammen (Steinthal-Klassifikation 1905). Es folgten zahlreiche Vorschläge zur Klassifikation, so die Manchester-Stadien (117), die Columbia-Stadien (49) oder das amerikanische TNM-System von 1978. Doch kein "System" konnte sich einheitlich durchsetzen, was die Vergleichbarkeit wichtiger Studien sehr einschränkt. Heute ist im europäischen Raum die aktualisierte Form des internationalen TNM-Systems der UICC (Union Internationale contre le Cancer) von 1979 gebräuchlich, der die von Denoix schon 1943-1952 erarbeitete TNM-Klassifikation zugrunde liegt (32). Dabei wird eine klinische TNM- von einer postoperativen histopathologischen pTNM-Klassifikation unterschieden (101,109).

Die TNM- Gruppierungen werden zu 4 Stadien zusammengefaßt:

Stadieneinteilung nach UICC:

Stadium I	T1a, T1b	N0, N1a	M0
Stadium II	T0, T1a, T1b	N1b	M0
	T2a, T2b	N0, N1a	M0
	T2a, T2b	N1b	M0
Stadium IIIa	T3a, T3b	N0, N1	M0
	T1ab,T2ab,T3ab	N2	M0
Stadium IIIB	T1ab,T2ab,T3ab	N3	M0
	T4abc	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Dabei kommt natürlich der durch invasive Diagnostik ermittelten pTNM-Klassifikation wegen ihrer größeren Genauigkeit die weitaus höhere Bedeutung zu. Voraussetzung ist die sorgfältige histopathologische Aufarbeitung eines vom Operateur genau bezeichneten Präparates. Dabei sollte nach neueren Empfehlungen mindestens von 5 Stellen der Brust Gewebe entnommen werden. Für eine exakte Beurteilung des Lymphknotenstatus müssen von den drei Etagen (levels) der Axilla insgesamt mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden.

Leider erfassen diese bisher gebräuchlichen Einteilungen nur morphologische Tumorkriterien. Neben allgemeinen Patientencharakteristika (s.o.) bleiben so prognostisch relevante tumorspezifische Faktoren außer acht, die zu Art und Ausbreitung des Malignoms wichtige ergänzende Informationen geben können. In die Untersuchungen dieser Studie wurden noch vier Parameter aufgenommen, die - z.T. in den letzten Jahren - Eingang in das Standard-Diagnostikprogramm bei Mammakarzinom gefunden haben.

2.1.4.4. Histopathologie

2.1.4.4.1. Histologische Tumorklassifikation

Die Mammatumoren lassen sich pathologisch-anatomisch einteilen in:

- Mastopathien
- gutartige Brustdrüsengeschwülste
- bösartige Brustdrüsengeschwülste
- Sarkome einschließlich Cystosarkoma phylloides

Eine einheitliche internationale Klassifikation gibt es leider nicht. Wir haben unsere Einteilung in Anlehnung an die Klassifikationen der WHO nach Scarff und Torloni (94) und des Armed Forces Institute of Pathology, Washington (78) vorgenommen.

Zum Formenkreis der Mastopathien gehören einfache und proliferative Mastopathien, Mastitis, Fettgewebsnekrose u.a. Sie können umschrieben oder diffus auftreten. Die proliferative Mastopathie stellt eine fakultative Präkanzerose dar. Die Abgrenzung gegenüber den gutartigen Mammatumoren ist oft schwierig. Man unterscheidet hier Fibroadenome, Milchgangspapillome, Granularzelltumoren und gutartige mesenchymale Geschwülste.

Die bösartigen Brustdrüsentumoren werden unterteilt in:

- noninvasive Karzinome
- invasive Karzinome
- Sarkome
- Sonderformen

Noninvasive Karzinome können intraduktal mit verschiedener histopathologischer Differenzierung oder intralobulär (sog. carcinoma lobulare in situ, selten!) auftreten. Sie kommen häufig in der Umgebung invasiver Karzinome (fakultative Präkanzerosen) vor und machen 6-12 % aller Brustdrüsentumoren aus.

Invasive Karzinome lassen sich einteilen nach ihrem histogenetischen Entstehungsort (lobulär/ductal), nach ihrer

histopathologischen Differenzierung (adenomatös, tubulär, cribriform, gelatinös, solid) und/oder nach ihrer Parenchym-Mesenchym-Relation (medullär, solid. simplex, solid, scirrhosum). In der Literatur sind 90 % aller Brustdrüsenmalignome als ductalen Ursprungs beschrieben. Klinisch hat sich die Zusammenfassung der bindegewebe-reichen Formen unter dem Begriff "Scirrhus" (solidum scirrhosum und solidum simplex), die 80 % der Brustkreise ausmachen, und der bindegewebsärmeren Formen als "zirkumskripte Karzinome" (medullare (5-10 %), gelatinosum (2-4 %) und papillare (1-2 %) bewährt.

Mammasarkome treten meist als Fibro-, Lipo- und Angiosarkome auf. Sie sind mit etwa 1 % aller Brustdrüsenmalignome selten, wachsen aber häufig schnell und können gigantische Ausmaße annehmen.

Sonderformen der bösartigen Mammatumoren umfassen:

- das Paget-Karzinom (2-3 %)
- das Plattenepithelkarzinom (< 1 %)
- das inflammatorische Karzinom

Beim Paget-Karzinom infiltrieren die Tumorzellen von intraduktalem oder infiltrierend duktalem Wachstum ausgehend die Epidermis der Mamille, was klinisch als einseitige ekzemartige, u.U. auch ulzerierende Veränderung der Mamille imponiert.

Plattenepithel kommt in der Brustdrüse physiologisch nur in den Mündungstrichtern der großen Milchgänge in der Mamille vor. Ein Plattenepithelkarzinom entsteht daher meist auf dem Boden einer Metaplasie. Die Tumorzellen weisen unterschiedliche Differenzierungen auf, können verhornend (histologisch: Hornkugeln) oder unverhornend wachsen.

Dem inflammatorischen Karzinom liegt eine entzündliche, dichte Aussaat von Tumorzellen verschiedener histologischer Differenzierung (meist Entdifferenzierung) in die Lymphbahnen der Haut zugrunde (Lymphangiosis carcinomatosa). Charakteristisch für das Erscheinungsbild sind Tumor, Rubor, Hyperthermie und Apfelsinenhaut.

2.1.4.4.2. Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading macht eine Aussage über den Malignitätsgrad des Tumors. Leider gibt es auch hier keine international einheitlich definierte Klassifikation. Scarff und Bloom (95) unterscheiden nach Tumordifferenzierung, Kernstruktur und -hyperchromasie sowie Mitoserate drei Malignitätsgrade. Hultborn und Tornberg (63) teilen in vier Differenzierungsgrade auf. Unabhängig davon kommen aber die meisten Autoren zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß mit zunehmendem Malignitätsgrad die Lebenserwartung sinkt. Bruce (20) fand z.B. 5-Jahresüberlebensraten von 84 % bei Grad I, 79 % bei Grad II und 53 % bei Grad III. Nach Kane und Johansen (65) überlebten 72 % bei Grad I zehn Jahre, 45 % bei Grad II und nur noch 25 % bei Grad III.

2.1.4.5. Hormonrezeptorstatus

Bestimmt werden der Östrogen- und Gestagenrezeptorgehalt des Tumors. Wegen der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden und Grenzwertdefinition sind bis heute vorliegende Studien auch bei diesem prognostischen Kriterium nur bedingt vergleichbar. Nach Empfehlungen des Tumorzentrum München (93) ist bei einem Steroidrezeptorgehalt von weniger als 10 femtomol pro Milligramm Zytosolprotein der Hormonrezeptorstatus als negativ, bei einem Gehalt von 10 oder mehr als positiv definiert. Sind sowohl Östrogen- als auch Gestagenrezeptor negativ, ist der Rezeptorstatus negativ; ist nur einer der beiden Rezeptoren positiv, geht man von einem positiven Hormonrezeptorstatus aus. Verschiedene Autoren (15,41,50,77) fanden bei Östrogenrezeptor-negativen Primärtumoren signifikant kürzere Überlebenszeiten im Vergleich zu Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen. Nach neueren Untersuchungen von Pichon et al.(85) und Kaufmann et al. (67) kommt dem Progesteronrezeptor die weitaus größere prognostische Bedeutung zu. Das Vorhandensein des Hormonrezeptorproteins scheint mit einer höheren Tumorzelldiffe-

renzierung zu korrelieren. Bei metastasierenden Karzinomen Erfolgsaussichten einer ablativen oder additiven Hormontherapie machen zu können. Bei gleichsinnig positiven Rezeptorbefunden ist eine Ansprechrate von bis zu 80 % zu erwarten. Über die Wertigkeit des Hormonrezeptorstatus für die lokale Prognose siehe unter 2.3.3. (Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv.)

2.1.4.6. Immunologische Tumormarker (CEA)

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde 1965 von P. Gold und S.O. Freedman als humanes kolonkarzinomspezifisches Tumorantigen vorgestellt. Spätere Untersuchungen widerlegten eine Organspezifität. CEA ist in verschiedenen Körperflüssigkeiten tumorkrankter und gesunder Personen nachweisbar, aber nur die Bestimmung im Blut hat heute klinische Bedeutung. Die Hauptfunktion dieses immunologischen Parameters liegt in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs. Das Vorliegen prätherapeutischer Ausgangswerte erhöht die Aussagekraft späterer möglichst regelmäßiger Kontrollbestimmungen erheblich. Dabei liegt eine CEA-Konzentration von bis zu 3 ng/ml Serum im Normbereich (95% - Perzentile gesunder Kontrollpersonen). Nach Staab (103) ist bei Konzentrationen bis 4 ng/ml Serum in 3-10% der Fälle bereits mit einer Metastasierung zu rechnen. Bei 4-9,9 ng/ml sind für 20-50% der Patienten Fernmetastasen zu erwarten, bei Werten über 10 ng/ml liegt mit Sicherheit eine Metastasierung vor. Eine CEA-Anstiegsanalyse, bei der mindestens 3-4 kontinuierlich ansteigende Werte vorliegen müssen, ermöglicht die Unterscheidung zwischen lokalisierter und multipler Metastasierung, ja sogar eine Differenzierung der Metastasen in einzelne Organe. Die CEA-Verlaufskurven und -Dopplungszeiten sind typisch für bestimmte Metastasierungsformen; ein steiler Kurvenanstieg läßt z.B. Knochen- oder Lebermetastasen

erwarten, ein flacher Rezidive, Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen.

Dieselben CEA-Parameter dienen zur Erfolgskontrolle einer lokalen oder systemischen Tumorthherapie. Dabei ist nach Radiotherapie und Zytostatikabehandlung mit transitorischen therapieinduzierten CEA-Erhöhungen zu rechnen. Darüberhinaus soll dieser immunologische Tumormarker in nächster Zeit für die Tumorlokalisation (szintigraphischer Nachweis einer CEA-Antigen/Radionuklid-Antikörper-Reaktion) und für therapeutische Zwecke (Entwicklung gegen das Tumorantigen gerichteter heterologer Anti-CEA-Seren) an Bedeutung gewinnen.

2.2. Therapie des Mammakarzinoms

2.2.1. Chirurgische Therapie

Die operative Therapie des Mammakarzinoms ist erst seit Einführung von Operationstechniken, die die ableitenden Lymphbahnen und regionären Lymphknotenstationen mit einschließen, dauerhaft erfolgreich. Richtungsweisend und jahrzehntelang maßgeblich war die klassische, 1894 von Rotter und Halsted beschriebene und später vielfach modifizierte radikale Mastektomie. 1926 machte Holfelder auf dem Deutschen Röntgenkongress erste Vorschläge zur Einschränkung dieser Operationstechniken und Ergänzung durch die Strahlentherapie (58). Die Wende in dieser Entwicklung gelang jedoch erst McWirth, der seit 1941 die einfache Mastektomie mit Bestrahlung mit vergleichbaren Ergebnissen durchführte (79). Seither geht die Tendenz der meisten Operateure dahin, die Radikalität des Eingriffs bei gleichbleibenden Erfolgserwartungen weitmöglichst einzuschränken, um bessere funktionelle und kosmetische Ergebnisse zu erzielen. Über die notwendige Radikalität der

Operation besteht bis heute keine Einigkeit. Während sich an vielen chirurgischen Zentren die modifizierte radikale Mastektomie als Standardoperation durchgesetzt hat (z.B. (47)), plädieren andere Autoren, vor allem die französische Schule, für brusterhaltende Operationen (Tumorektomie, Tylektomie (56)). Die wichtigsten Operationstechniken sind:

- Radikale Mastektomie (Rotter-Halsted)

Die Brust wird mit einem schrägen, bis zur Axilla reichenden Schnitt großräumig umschnitten. Der Drüsenkörper mitsamt Haut und Fettgewebe, beide Mm. pectorales, das Fettbindegewebe von Axilla und Infraklavikulargrube einschließlich ihrer Lymphknoten wird in toto exzidiert. Die Wunde läßt sich wegen der großen Ausdehnung nicht immer primär verschließen; große Defekte werden mit Verschiebeplastik oder Spalthauttransplantaten gedeckt.

- Supraradikale und erweitert radikale Operationen

Diese Verfahren ergänzen die radikale Operation durch Entfernung der parasternalen (110), supraklavikulären und u.U. sogar mediastinalen Lymphknoten. Diese Techniken haben sich nicht bewährt und werden heute kaum noch angewandt.

- Modifiziert radikale Verfahren

Mit "modifiziert radikal" werden von verschiedenen Autoren etwas variierende OP-Verfahren bezeichnet (6). Von einem meist querovalen Zugang wird der Drüsenkörper entfernt und die Axilla bis zur Vena axillaris ausgeräumt; gelegentlich muß einer der beiden Mm. pectorales mit entfernt werden. Dieses sehr viel schonendere Verfahren hat sich heute in den meisten chirurgischen Zentren als Standard-Operation durchgesetzt.

- Einfache und erweitert einfache Mastektomie

Hierbei wird nach meist querovaler Umschneidung der Brust der gesamte Drüsenkörper einschließlich seines axillären Ausläufers mit Haut und Fettgewebe entfernt. Als erweitert* einfach wird der Eingriff bezeichnet, wenn einzelne palpable verdächtige Lymphknoten mit entfernt werden. Manche Autoren verwenden den Begriff der erweitert

Im Gegensatz zu einfachen Mastektomie werden hier Haut und Mamille belassen.

Abb. 4: Operationsmethoden (Aufstellung nach 56)

- Brusterhaltende Operationen

Hierzu gehören die Tumorektomie (Entfernung des Knotens mit einem Sicherheitsabstand von ca. 2 cm), die segmentale Mastektomie und die Quadrantenresektion (Lumpektomie, Tylektomie).

Abb. 4 zeigt die Operationsmethoden und ihre Ausdehnung im Einzelnen, definiert nach Herfarth (56)

2.2.2. Strahlentherapie

Nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 durch Wilhelm Conrad Röntgen sind die ersten Versuche postoperativer Strahlentherapie, durchgeführt von Pusey (Chicago), schon 1901 von Del Regato beschrieben (31). In den folgenden Jahren ist die prophylaktische postoperative Radiatio wegen widersprüchlicher Ergebnisse sehr umstritten. Ursache hierfür waren vor allem uneinheitliche und oft nicht vergleichbare Ausgangskriterien wissenschaftlicher Studien. Statistisch beweiskräftige Ergebnisse brachten erst randomisierte Kollektive seit Ende der 50-er Jahre. Nach den überzeugenden Ergebnissen von McWirther eroberte sich die Strahlentherapie ihren festen Platz in der Behandlung des Mammakarzinoms. Die Bestrahlungsmethoden werden seither ständig weiterentwickelt und verbessert.

2.2.2.1. Allgemeines zur Strahlentherapie

Grundsätzlich kann die Bestrahlung als alleinige Behandlungsform oder adjuvant eingesetzt werden: prä- oder postoperativ und/oder in Kombination mit einer Systemtherapie. Radiatio allein wird heute nur bei weit fortgeschrittenen Tumoren palliativ oder, v.a. in Frankreich (2), bei sehr kleinen Tumoren zur Erzielung optimaler kosmetischer Ergebnisse angewandt. Meist wird man aber auf eine Operation des Tumors nicht verzichten, denn ab einem Tumordurchmesser von ca. 2 cm erfordert die Zerstörung der malignen Zellmassen hohe Strahlendosen (bis 80 Gy), die dann mit zu starken Nebenwirkungen belastet sind. Darüberhinaus

wird die Diagnose meist erst durch die Operation und nachfolgende histologische Untersuchung gesichert, und anhand dieser Ergebnisse werden weitere Therapiemaßnahmen festgelegt. Aus diesem Grund wird heute auch der postoperativen Radiatio der Vorzug gegeben.

2.2.2.2. Physikalische Vorbemerkungen

Für die Strahlentherapie sind folgende Arten ionisierender Strahlen von praktischer Bedeutung (9):

- Photonenstrahlen (Quantenstrahlen)
- Korpuskularstrahlen (Elektronen, Protonen, Deuteronen sowie Neutronen)

Zu den Photonenstrahlen gehören alle Röntgenstrahlen, die durch Elektronenabbremung an der Anode entstehen (=Bremsstrahlen) und Gammastrahlen natürlicher Radionuklide (z.B. Radium 226) oder künstlich im Reaktor erzeugter Nuklide wie Cobalt 60, Cäsium 137, Iridium 192.

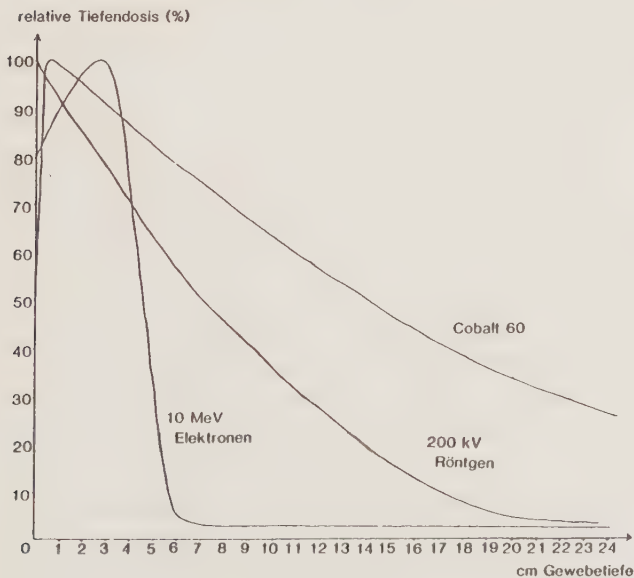


Abb. 5: Relative Tiefendosis verschiedener ionisierender Strahlen

Als Korpuskularstrahlen bezeichnet man Elektronen-, Protonen- und Deuteronenstrahlen, die in Teilchenbeschleunigern (Kreis- oder Linearbeschleunigern) erzeugt werden oder beim Zerfall bestimmter Radionuklide auftreten.

Schnelle Neutronen werden mittels Neutronengenerator (Deuterium- Tritium-Reaktion) oder im Zyklotron durch Deuteronenbeschuß eines Beryllium-Target erzeugt.

Alle ionisierenden Strahlen haben eine von ihrer Energie abhängige Tiefenreichweite, die man mit charakteristischen Tiefendosiskurven veranschaulichen kann (siehe Abb. 5).

Nach dem Energiebereich der verschiedenen Strahlenarten und den daraus resultierenden speziellen Strahleneigenschaften unterscheidet man in der Strahlenbehandlung zwei Haupttherapieformen: Orthovolttherapie und Megavolttherapie.

Erstere ist die konventionelle Röntgenbestrahlung mit Röhrenspannungen bis 400 kV. Diese klassische Bestrahlungsform wurde wegen vieler Nachteile (s.u.) verdrängt von der heute meist üblichen Megavolttechnik. Deshalb soll hier auch nur auf letztere näher eingegangen werden.

2.2.2.3. Megavolttherapie

Hierzu werden verschiedene Strahlenarten ab einer Energie von etwa 1 MeV verwendet:

- von Photonenstrahlen die ultraharten Röntgenstrahlen (2-25 MeV) und die Co 60-Gammastrahlen
- Von Korpuskularstrahlen die schnellen Elektronen

Die Megavolttechnik hat folgende Vorteile gegenüber der herkömmlichen Orthovolttherapie:

1. Größere Tiefenreichweite

- weniger Felder
- weniger Überschneidungen (heiße Punkte)
- geringere Volumendosis

2. Schärfere Bündelung

- geringere Streustrahlenbelastung und weniger Nebenwirkungen

3. Günstiger Massenschwächungskoeffizient

Knochen- und Knorpelschonung

4. Aufbaueffekt durch Sekundärelektronen

Hautschonung

2.2.2.4. Technik der postoperativen Strahlentherapie beim Mammakarzinom

Die postoperative Strahlentherapie des Mammakarzinoms hat die Aufgabe, eventuell schon aufgetretene Mikrometastasen in der Thoraxwand oder den regionären Lymphknoten zu vernichten (73). Hierzu kommen fast ausschließlich perkutane, d.h. äußerliche Bestrahlungsmethoden zur Anwendung (auf die von Fisher vorgestellte interstitielle Iridiumspickung größerer Tumormassen soll hier nicht näher eingegangen werden). Es wird empfohlen, mit der Bestrahlung 2-4 Wochen nach der Operation zu beginnen; einerseits muß sich das traumatisierte "gesunde" Gewebe erholen können, andererseits sollte es noch nicht zu erneutem Tumorwachstum gekommen sein.

Wesentlich ist, eine optimale Tumorvernichtungsdosis am Herd bzw. Tumorbett zu erreichen und dabei das umgebende Gewebe weitmöglichst zu schonen. Unter anderem sind folgende Faktoren für die optimale Tiefenwirkung und Dosisverteilung von Bedeutung:

1. Die Strahlenart: in Abhängigkeit von der Lage des Herdes wird man ultraharte Röntgen-, Gamma- oder Elektronenstrahlen wählen. Ultraharte Röntgen- und Gammastrahlen finden wegen ihrer höheren Tiefendosis v.a. in der Halbtiefen- und Tiefentherapie Verwendung. Schnelle Elektronen weisen eine energieabhängige variable Tiefenreichweite mit steilem Dosisabfall nach dem Maximum auf und werden daher v.a. in der Oberflächen- und Halbtiefentherapie angewendet (Lymphangiosis carcinomatosa, Lymphknotenmetastasen).
2. Die Strahlenqualität (d.h. Strahlenenergie, Strahlenhärte): Bei kontinuierlichen Strahlenspektren lassen sich unerwünschte Strahlenanteile durch Filter abfangen. Ein

Bolus oder Moulagen können zum Ausgleich der Körperoberflächenkrümmung verwendet werden. Sie vermindern allerdings den hautschonenden Aufbaueffekt und werden daher heute nur noch bei speziellen Indikationen eingesetzt.

3. Die Bestrahlungsmethode: Beim Mammakarzinom kommt zur Thoraxwandbestrahlung heute vor allem die tangentielle Gegenfeldbestrahlung mit ultraharten Röntgen- oder Gammastrahlen zur Anwendung, mit oder ohne Einschluß der parasternalen Lymphknoten (sog. große oder kleine Zange), um die höhere Tiefendosis zu nutzen und gleichzeitig vor allem die Lunge zu schonen. Direkte Stehfelder mit schnellen Elektronen finden häufiger bei der Lokalrezidivtherapie Verwendung (s.dort). Die regionären Lymphknoten werden durch getrennte Stehfelder mit Gamma-, ultraharten Röntgenstrahlen oder schnellen Elektronen behandelt. Gegebenenfalls kann die Axilla durch ein getrenntes Stehfeld von dorsal aufgesättigt werden. Zur Thoraxwandbestrahlung eignet sich auch die Bewegungsbestrahlung in Form der tangentialen Pendelbestrahlung (mit oder ohne parasternale Lymphknoten).

2.2.2.5. Bestrahlungsplan der postoperativen Strahlentherapie an der Radiologischen Klinik der LMU München

An der Radiologischen Klinik der Universität München wird seit Einführung des Telekobaltgerätes 1959 die in Abb. 6 dargestellte Bestrahlungsmethode mit geringfügigen Modifikationen als Standardtechnik angewendet.

Die Thoraxwand wird über tangentielle Gegenfelder bestrahlt, die die retrosternalen Lymphknoten mit einschließen ("große Zange"). Das mediale Tangentialfeld reicht je nach Thoraxform einige Zentimeter über die Körpermitte hinaus. Das laterale Stehfeld setzt in der mittleren Axillarlinie an. Kranial grenzen die Thoraxfelder etwa mit der 50 %-Isodose an das Halsfeld, nach kaudal reichen sie etwa 1 cm über die Umschlagfalte der kontralateralen Brust hinaus. Die Zentralstrahlen der beiden Brustwandfelder kreuzen sich

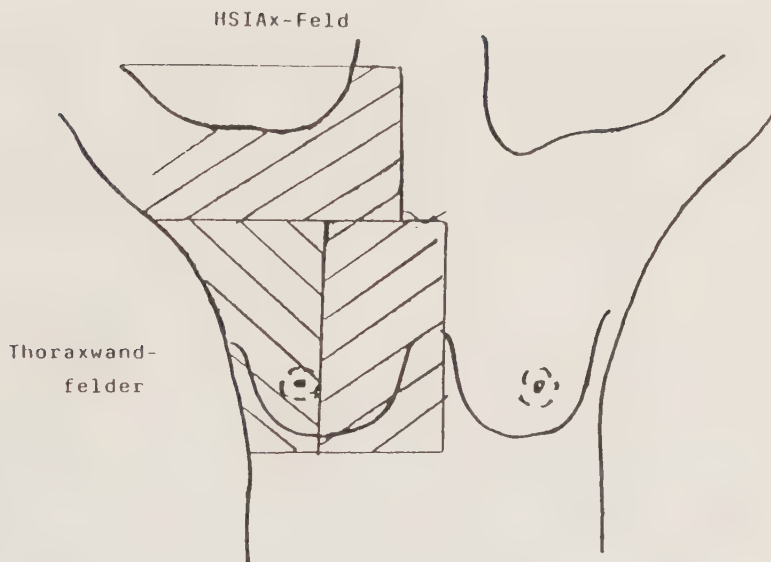


Abb. 6: Bestrahlungstechnik bei Mamma-Ca an der Radiologischen Klinik der Universität München

unter einem Winkel von 185 Grad. Der Quelle-Haut-Abstand beträgt 80 cm. Die Thoraxfelder wurden bis 1985 mit einer Dosis von 4 Gray (Gy) Maximaldosis (MD) alternierend jeden zweiten Tag bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy MD pro Feld bestrahlt; seither erfolgt die Bestrahlung beider Felder einzeitig mit je 2,0 Gy MD pro Feld. Durch die Überlagerung der beiden Felder wird an einigen Stellen eine Dosis von 64 Gy erreicht. Das Zielvolumen wird von der 80 %-Isodose eingeschlossen, d.h. es erhält eine Dosis von mindestens 50 Gy (siehe Abb.7).

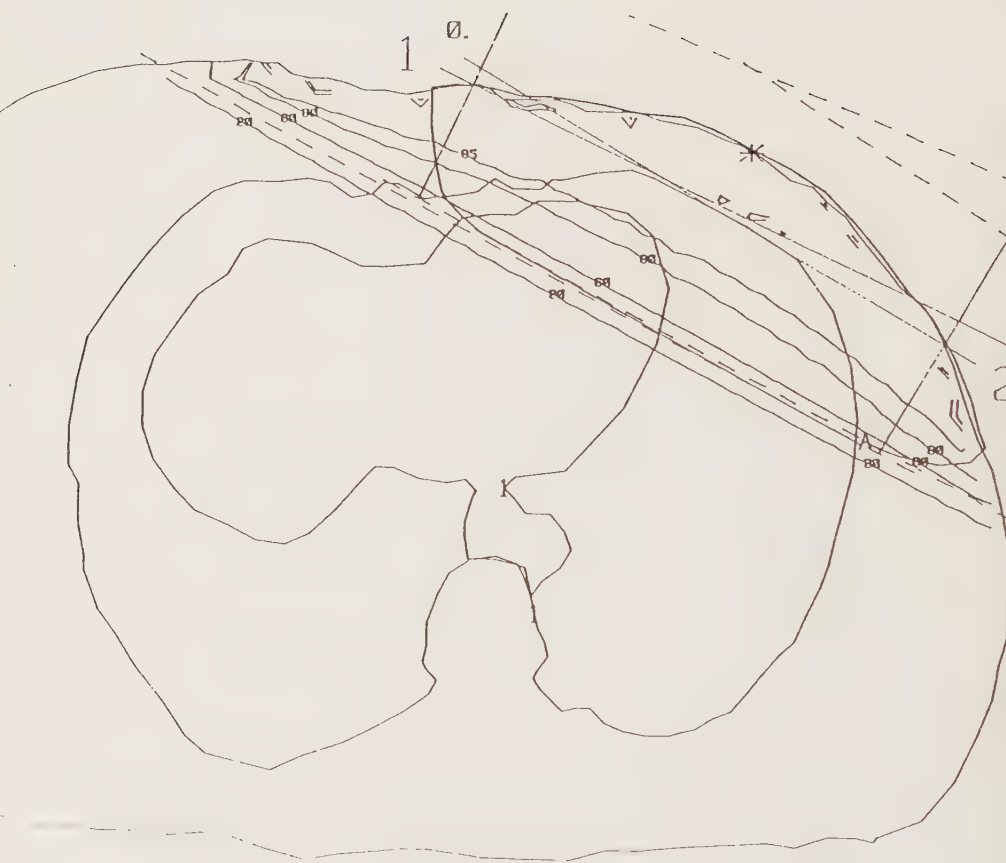


Abb. 7: Isodosenverteilung für Brustwand-Radiatio nach Mamma-Ca an der Radiologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Die regionären Lymphknoten der Axilla, der Infra- und Supraklavikulargrube werden durch ein ventrales Stehfeld erfaßt, das sich kranial an die Thoraxfelder anschließt. Die mediale Feldgrenze liegt in Höhe des Sternoklavikular-

gelenks. Das HSIAX-Feld wird mit einer täglichen Dosis von 3 Gy MD 5 mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 48 Gy bestrahlt. Die Lymphknoten in etwa 3-4 cm Tiefe liegen innerhalb der 80 % Isodose und erhalten so eine Dosis von ca. 40 Gy in dreieinhalb Wochen.

Die verwendete Co 60- Telegammastrahlung hat das Dosismaximum in ca. 0,5 cm Tiefe. Sie eignet sich damit besonders für die vorliegende Halbtiefentherapie und zeigt eine akzeptable Hautschonung.

2.2.3. Systemische Therapie

Der Einfluß endokriner Faktoren auf das Tumorstadium beim Mamma-Karzinom war schon im vorigen Jahrhundert bekannt. 1896 führte Beatson die erste Oophorektomie durch. In den folgenden ca. 50 Jahren wurden mit den Fortschritten der Endokrinologie weitere therapeutische Ansätze entdeckt (Androgene 1930, synthetische Östrogene 1944, Adrenalektomie 1951, Hypophysektomie 1952). Die Chemotherapie ist demgegenüber ein relativ "junges" Behandlungsverfahren: seit 20-25 Jahren werden Chemotherapeutika eingesetzt. Heute haben Zytostatika und Hormone in der Tumorthherapie bei bereits eingetretener Fernmetastasierung zur Erzielung von Remissionen ihren festen Platz. Einer lokalen Therapie kann in diesem Fall nur palliative Bedeutung im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität zukommen. Umstritten ist der Wert der Systemtherapie als sogenannte adjuvante Therapie. Hierunter versteht man die prophylaktische Behandlung mit Hormonen oder Zytostatika nach lokaler Sanierung eines Tumorherdes, ohne daß eine Metastasierung nachweisbar ist, um eventuell vorhandene okkulte Metastasen zu eliminieren und so einer Rezidivierung oder Generalisierung des Tumors vorzubeugen.

Für die Hormonbehandlung kommen in Abhängigkeit vom hormonellen Status (Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus des Tumors) und unter Berücksichtigung weiterer allgemeiner Prognosekriterien (z.B. rezidivfreies Intervall) ablativ

oder additive Therapieformen zur Anwendung:

- ablativ: Ovariectomie, Radiomenolyse (v.a.prämenopausal)
Adrenalektomie (v.a.postmenopausal)
Hypophysektomie
- additiv: natürliche Hormone:
Östrogene, Gestagene, Androgene, Corticosteroide

synthetische Hormone:
Antiöstrogene/Aromatasehemmer (postmenopausal)
LH-/RH-Agonisten (prämenopausal)

Zytostatika können als Monotherapie oder (häufiger) als kombinierte Polychemotherapie verabreicht werden. Bei der Kombinationstherapie werden für eine initiale aggressivere Remissionsbehandlung oder für eine Dauer-/ Erhaltungstherapie verschiedene Behandlungsschemata vorgeschlagen, auf die im Rahmen dieser Studie nicht im Einzelnen eingegangen werden kann. Als Behandlungsbeispiele seien genannt:

Zur Erzielung von Remissionen:

- adriblastinhaltige Kombinationen (besonders aggressiv, empfohlen bei schneller Krankheitsprogression, z.B. auch bei ausgedehntem Lokalrezidiv mit Lymphangiosis carcinomatosa):

FAC = 5-Fluoruracil-Adriamycin-Cyclophosphamid

VAC = Vincristin-Adriamycin- Cyclophosphamid

AC = Adriamycin-Cyclophosphamid (Salmon-Jones-Schema)

- nicht adriblastinhaltige Kombinationen:

CMF = Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil

CMFVP = Cyclophosphamid- Methotrexat-5-Fluoruracil-
Vincristin-Prednisolon (Cooper-Schema)

Zur Dauer-/ Erhaltungstherapie:

- TM (Münchener Schema) = Trofosfamid-Methotrexat

- CMP (Brunner-Schema) = Cyclophosphamid- Methotrexat- Prednisolon

2.3. Das lokoregionäre Rezidiv

2.3.1. Definition

Der häufig verwendete Begriff "Lokalrezidiv" ist eigentlich ungenau und wird in der Literatur nicht einheitlich gebraucht. Manche Autoren bezeichnen mit Lokalrezidiv lediglich Brustwandrezidive, andere verstehen darunter Brustwand- und/oder regionäre Lymphknotenrezidive. Übereinstimmend mit der neueren Literatur soll hier die genauere Bezeichnung des "lokoregionären Rezidivs" verwendet werden. Sie umfaßt die Rezidive der Thoraxwand und der ipsilateralen regionären Lymphknoten (Axilla, Infra- und Supraklavikulargrube, Mammaria-interna- Lymphstrang). Nicht eingeschlossen sind bei dieser Definition der Befall der kontralateralen Mamma und/oder ihrer Lymphknoten und die Ausdehnung auf die Haut der angrenzenden Körperregionen (Hals, Oberarm, Rücken, Bauch).

2.3.2. Pathogenese

Zur Entstehungsweise von lokoregionären Rezidiven werden verschiedene Theorien diskutiert:

- unvollständige Entfernung des Primärtumors oder befallener Lymphknoten
- intraoperative Streuung durch Setzen von Mikrometastasen (37).
- retrograde Tumorausbreitung von befallenen Lymphbahnen und Lymphknoten
- beginnende Fernmetastasierung

Nach Auchincloss (6) sind die interkostalen Lymphbahnen und die entlang der A.thoracica interna gelegenen Lymphknoten häufigster Ausgangspunkt von Brustwandrezidiven. Diese Aussage stützen die Ergebnisse von Donegan (37), der die meisten Brustwandrezidive zwischen Sternum und Medioklavikularlinie fand.

Beim Thoraxwandrezidiv unterscheidet man zwei verschiedene Formen:

- kleine Knoten: Sie treten meist in der Narbe auf, seltener im umgebenden Narbenbereich oder im übrigen Operationsgebiet.
- Lymphangiosis carcinomatosa der Haut, imponierend als fleckförmige, überwärmte und nach peripher fortschreitende Rötung im Operationsgebiet. Nach Fletcher et al. (42) finden sich beide Formen etwa gleich häufig. Schulz und Sack (97) beobachten die Lymphangiosis selten.

Befallene Lymphknoten entlang der A.thoracica interna imponieren als Vorwölbung der darüberliegenden Haut und werden als "moundlike tumors"(zit.nach 97) bezeichnet.

2.3.3. Prognostisch relevante Faktoren für die Inzidenz lokoregionärer Rezidive

2.3.3.1. Ausdehnung des Primärtumors

Mit zunehmender Ausdehnung des Primärtumors kommt es häufiger zu lokoregionären Rezidiven (37). Haagensen (49) beobachtet bei Columbia Stadium A eine Rezidivrate von insgesamt 6,2 %, bei B 17 %, bei C 28 % und bei D 71 %. Dabei ist die Prognose hinsichtlich eines lokoregionären Rezidivs für Patienten mit histologisch positiven axillären Lymphknoten jeweils deutlich schlechter als bei negativem Axillabefund: 12,2 % gegenüber 3,5 % bei Stadium A, 22,8 % gegenüber 1,9 % bei Stadium B, 35,4 % gegenüber 0,0 % bei Stadium C (bei Stadium D 100 % gegenüber 69,2 %, wobei das Kollektiv mit negativem Axillabefund jedoch nur einen Fall beinhaltet). Valagussa (111) kann nur bei positiver Axilla eine deutliche Abhängigkeit der Lokalrezidivhäufigkeit von der Tumorgroße nachweisen. Auch wenn primär schon eine Hautbeteiligung vorlag, tritt öfter ein Rezidiv auf (48,102,118).

2.3.3.2. Axillärer Lymphknotenbefall

Lokoregionäre Rezidive sowohl der Brustwand als auch der regionären Lymphknoten werden häufiger bei klinisch bzw. histologisch positiven als bei negativen axillären Lymphknoten beobachtet (5,38,39,48,49,53,59,60,65,92,111). Nach Donegan (37) und Spratt (102) steigt die Rezidivquote mit der Zahl der befallenen Lymphknoten (s.Tab. 1). Rosenman (92) findet keine signifikante Korrelation zwischen steigender Zahl positiver axillärer Lymphknoten und der Lokalrezidivrate (vgl. Tab.1).

Anzahl der positiven Lymphknoten	Donegan (37)			Rosenman (92)		
	Fälle lokoreg.Rezidive			Fälle lokoreg.Rezidive		
	N	n	%	N	n	%
0	308	20	6,5	216	9	4
1	93	9	10,3	59	8	14
2	56	7	12,3	29	7	24
3-4	64	14	21,9	25	4	16
5-9	88	36	40,1	29	8	28
10-15				22	4	18
10-19	66	25	37,9			
über 15				24	5	21
über 20	28	12	42,9			

Tab. 1 : Häufigkeit lokaler Rezidive nach radikaler Mastektomie in Abhängigkeit von der Zahl der befallenen Achsellymphknoten

Tab. 2 und Tab. 3 zeigen die lokoregionäre Rezidivquote in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenstatus

Tumorformel	Fallzahl	lokoregionäre Rezidive	
		n	%
$pT_{1-2}pN_0$	200	3	1,5
$pT_{1-2}pN_1$	109	2	1,8
pT_3pN_0	17	0	-
pT_3pN_1	32	5	15,6
pT_4pN_{2-3}	35	5	14,3
Gesamt	393	15	3,8

Tab. 2: Lokoregionäre Rezidive nach Operation (52 % radikale Mastektomie) und postoperativer Bestrahlung (72)

Stadium	Fallzahl N	lokoregionäre Rezidive	
		n	%
Columbia A	710	44	6,2
davon			
N ⁻	488	17	3,5
N ⁺	222	27	12,2
Columbia B	198	34	17,0
davon			
N ⁻	53	1	1,9
N ⁺	145	33	22,8
Columbia C	79	22	28,0
davon			
N ⁻	17	0	0,0
N ⁺	62	22	35,4
Columbia D	14	10	71,0
davon			
N ⁻	1	1	100,0
N ⁺	13	9	69,2

Tab. 3: Lokoregionäre Rezidive nach radikaler Mastektomie in Abhängigkeit von primärer Ausdehnung des Tumors und axillärem Lymphknotenstatus (49)

2.3.3.3. Lokalisation des Primärtumors

Auch die Lokalisation des Primärtumors scheint für das Auftreten lokoregionärer Rezidive von Bedeutung zu sein. Roseman (91) beobachtet bei mediozentralen Tumoren signifikant häufiger Rezidive, Haagensen (49) beschreibt bei medialem Sitz des Primärtumors etwas öfter ein Lokalrezidiv. Donegan (37) findet die Lokalrezidivhäufigkeit zentraler Tumoren deutlich erhöht. Fletcher et al. (42) hingegen sehen keinen Einfluß der Primärtumorumlage auf die Inzidenz thorakaler Rezidive.

Allerdings muß hier sicher einschränkend gesagt werden, daß Art und Ausmaß der primären Therapie die Lokalrezidivrate wesentlich mit beeinflussen.

2.3.3.4. Histologischer Malignitätsgrad

Donegan (37) findet auch zwischen histologischem Malignitätsgrad des Tumors und Auftreten lokoregionärer Rezidive eine signifikante Abhängigkeit. Mit der Zunahme weniger differenzierter Formen steigt auch die Lokalrezidivhäufigkeit (13,33).

2.3.3.5. Hormonrezeptorstatus

Verschiedene Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß auch der Hormonrezeptorstatus für die Wahrscheinlichkeit lokoregionärer Rezidive von Bedeutung ist. Kaufmann (67) findet bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren in 8 % der Fälle lokoregionäre Rezidive, bei Östrogenrezeptor-negativen in 25 %. Bei Progesteronrezeptor-positiven Mammakarzinomen trat in seinem Krankengut kein Lokalrezidiv auf, bei Progesteronrezeptor-negativen in 16 % der Fälle. Bei Steroidrezeptor-positiven Tumoren treten lokoregionäre Rezidive zudem später auf (50,67,77). Demgegenüber ist bei Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen nach 20 Monaten bereits mit 50 % Rezidiven zu rechnen, bei Progesteronrezeptor-negativen Tumoren schon nach 15 Monaten. Die schlechteste Prognose in Bezug auf das rezidivfreie Intervall haben nach den Untersuchungen von Kaufmann (67) Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus und nachgewiesenem Lymphknotenbefall. Nach Rosenman (92) korreliert die Lokalrezidivrate mit dem Progesteronrezeptor-Status, nicht mit dem Östrogenrezeptor-Status. Er sieht lokoregionäre Rezidive bei axillapositiven Patientinnen in 4 von 14 Fällen (28,6 %) mit negativem und in 0 von 15 Fällen mit positivem Progesteronrezeptor-Status. Pichon (85) findet keine signifikante Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Progesteronrezeptor-Status (40 Fälle).

2.3.3.6. Alter

Nach Donegan (37) hat das Alter der Patientin ebenfalls prognostische Bedeutung: Bei Patientinnen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren findet er signifikant häufiger lokoregionäre Rezidive als bei jüngeren und älteren Patientinnen. Nach Spratt (102) sind lokoregionäre Rezidive bei jüngeren Patientinnen häufiger.

2.3.3.7. Therapie

Häufigkeit, Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens lokoregionärer Rezidive stehen in eindeutig nachweisbarem Zusammenhang mit der Therapie. In zahlreichen Studien wurde das Auftreten lokoregionärer Rezidive in Abhängigkeit von verschiedenen Therapieformen untersucht. Allerdings sind die meisten Studien nicht randomisiert, d.h. es liegt keine Zufallsverteilung auf die Vergleichskollektive vor (49,118); damit liegen den Beobachtungen inhomogene Patientenkollektive zugrunde. Auch untereinander sind die Ergebnisse dieser Arbeiten nur bedingt vergleichbar, weil bei manchen Autoren prognostisch schlechtere klinische Stadien (39,40,53,59,60), oder Altersgruppen (39,52,53) von vornherein ausgeschlossen werden oder weil wichtige prognostische Kriterien zu ungenau definiert sind bzw. gar nicht untersucht werden (86: axillärer Lymphknotenstatus). Auch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten (zwischen 4 und 10 Jahren) müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Da aber nach 5 Jahren ca. 90 % der lokoregionären Rezidive aufgetreten sind, (s.50), ist diese Einschränkung der Vergleichbarkeit nicht so schwerwiegend.

2.3.3.7.1. Einfluß der Therapie auf die Lokalrezidivhäufigkeit

2.3.3.7.1.1. Operation

Fisher et al. (39) fanden nach alleiniger radikaler Mastektomie eine Lokalrezidivrate von 16 % an der Brustwand, 14 % an der Narbe, 2 % in der Axilla, 10 % supraklavikulär und 0 % im Bereich der parasternalen Lymphknoten. Lacour et al. (69)

stellten in einer randomisierten Studie einer radikal operierten Patientengruppe ein erweitert radikal operiertes Kollektiv gegenüber, bei dem zusätzlich die parasternalen Lymphknoten entfernt wurden. Die Häufigkeit positiver axillärer Lymphknoten betrug in beiden Kollektiven etwa 55%. Dabei konnten die Autoren nachweisen, daß durch die Erweiterung der radikalen Operation die Häufigkeit loko-regionärer Rezidive nicht signifikant zu senken war (9 % gegenüber 12 % nach 5 Jahren).

Fisher et al. kamen in einer späteren, ebenfalls randomisierten Studie (40) nach 3 Jahren zu dem Ergebnis, daß bei Patientinnen mit operablen Tumorstadien und klinisch negativem Axillabefund die Einschränkung der radikalen auf eine totale Mastektomie nicht mit einer signifikanten Verschlechterung der Lokalrezidivrate einherging (3,1 % lokal und 2,5 % regionär bei radikaler gegenüber 4,9 % lokal und 2,9 % regionär bei totaler Mastektomie). Helman et al. (55), die ebenfalls die radikale der einfachen Mastektomie gegenüberstellten, jedoch bei einem Patientenkollektiv der Stadien 1 und 2, fanden bei der eingeschränkten Operation 23,5 % (12 von 51) Rezidive im Vergleich zu 2,3 % (1 von 44) bei radikaler Mastektomie. Diese Studie wurde nach 3 Jahren wegen der hohen Lokalrezidivrate abgebrochen. Erwähnt seien hier auch die prospektiven Studien von Atkins (5) und Hayward (53) mit Patientenkollektiven der Manchesterstadien 1 und 2. Die radikal operierten Patientinnen wurden zwar mit 25-28 Gy auf die Lymphknotenstationen und die lumpektomierten mit 35-38 Gy auf die gesamte Brustwand konventionell nachbestrahlt, doch die Effizienz dieser Radiatio ist nach heutiger Kenntnis sehr fraglich; der Erfolg der lokalen Therapie ist in diesem Fall wohl eher der effektiven operativen Sanierung zu verdanken. Die Autoren fanden nach 5 Jahren im Stadium 1 bei radikaler Mastektomie 6 % und bei Lumpektomie 20 % Rezidive. Im Stadium 2 traten bei 18 % der radikal operierten und bei 43 % der lumpektomierten Patientinnen lokale Rezidive auf.

Autoren	Beob.- Zeitr.	Patienten- kollektiv	Behandlung (*)	Fallzahl Lokoregion. Rezidive		
				N	n	%
Randomisierte Studien:						
Lacour (1976)	5 J	N ₀ und N ₁ (je 55 %N ⁺)	RM ERM	746 697		12 9
Fisher (1977)	3 J	operabel klin.N ₀	RM TM	150 142		5,6 7,8
Helman (1972)	n.3 J abgebr	Stadien 1 und 2	EM RM	51 44	5 1	23,5 2,3
Atkins (1972)	10 J	Manch.- St.I+II	RM+LKR	I 108 II 86		6 18
Hayward (1974)	10 J	Manch.- St.I+II	LE u. BWR	I 112 II 70		20 43
Nicht randomisierte Studien:						
Haagensen (1977)			RM	N ⁻ 190 N ⁺ 305		3 19
Donegan (1966)	>5 J		RM	N ⁻ 308 N ⁺ 396		7 26
Valagussa (1978)			RM	N ⁻ 335 N ⁺ 381		5 17
(*)RM = Radikale Mastektomie LKR = Lymphknoten-Radiatio , ERM = Erweitert rad. Mastekt. LE = Lumpektomie TM = Totale Mastektomie BWR = Brustwand-Radiatio						

Tab. 4: Randomisierte und nicht randomisierte Studien zur Frage der notwendigen Operationsradikalität

Facit: Eine Erweiterung der Operationsradikalität über die klassische radikale Mastektomie hinaus bringt keine deutlich besseren Ergebnisse hinsichtlich der Lokalrezidivinzidenz. Bei negativem axillärem Lymphknotenbefund läßt sich die Operationsradikalität bei gleichem lokalem Erfolg sogar einschränken auf die einfache Mastektomie. Diese Einschränkung ist jedoch bei nachweisbaren axillären Lymphknotenmetastasen nicht zu empfehlen. In jedem Fall sollten noch weitergehend eingeschränkte Operationsmethoden nicht ohne adjuvante Therapie vorgenommen werden.

2.3.3.7.2. Operation und Bestrahlung

In der Literatur liegen zahlreiche nicht randomisierte Studien vor, die die lokoregionäre Rezidivhäufigkeit verschiedener Kollektive mit und ohne heute meist postoperative Bestrahlung vergleichend untersuchen (4,42,45,46). Sie kamen zu dem Schluß, daß sich die lokoregionäre Rezidivrate durch postoperative Radiatio eindeutig senken läßt. Erhärtet wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungen durch randomisierte Studien (38,39,40,59,60,82,83,114).

Interessant sind v.a. jene Arbeiten der neueren Literatur, deren Patientenkollektive mit Megavolttechnik in ausreichender Dosierung bestrahlt wurden (39,40,60,61,114,115). Nach Fletcher et al. (42) läßt sich die lokoregionäre Rezidivrate mit einer Bestrahlung von 50 Gy in fünf Wochen auf 3,5 % an der Brustwand, 2 % axillär, 1,5 % supraklavikulär und nahezu 0 % parasternal reduzieren. Dabei erzielt er mit einfacher oder erweitert einfacher Mastektomie an der Brustwand deutlich bessere Ergebnisse als mit ausgedehnteren Operationen (3,5 % gegenüber 10 %).

Brinkley und Haybittle (17,18), Kaae und Johansen (65) sowie Burn (21) sahen in Ihrem Krankengut - beschränkt auf operable Stadien - keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivhäufigkeit, wenn die Patientinnen radikal bzw. erweitert radikal mastektomiert wurden oder eine einfache Mastektomie mit anschließender Radiatio erhielten. Nach

Paterson und Russell (83), Wallgren et al. (114,115), Fisher et al. (40) sowie Host und Brennhovd (60,61) zeigen bei jeweils gleicher Operationsausdehnung die bestrahlten Kollektive deutlich günstigere Ergebnisse bezüglich der Lokalrezidiv-Inzidenz als die ohne Radiatio. Die Unterschiede sind jedoch nur bei positivem axillärem Lymphknotenbefund signifikant. Ihre Ergebnisse im Einzelnen:

Wallgren (114) weist in seiner Studie von 1980 nach 4-8 Jahren signifikant niedrigere lokoregionäre Rezidivraten bei Kombination modifiziert radikaler Mastektomie mit prä- oder postoperativer Bestrahlung (Co 60 oder e^-) von Thorax und regionären Lymphknoten nach: 7,3 % bzw. 6,5 % mit Radiatio gegenüber 21,5 % ohne Bestrahlung bei jeweils ca. 35 % N^+ -Tumoren. Die Langzeitbeobachtungen seiner späteren Auswertung (115) ergeben 7 % mit Co 60 gegenüber 20 % ohne Bestrahlung nach 8-14 Jahren.

Fisher (40) vergleicht die 5-Jahres-Ergebnisse radikal und total mastektomierter Patientinnen, letztere mit nachfolgender Megavoltbestrahlung, und zwar bei klinisch negativem bzw. positivem Axillabefund. Dabei ließ sich die Rate der Thoraxwandrezidive durch Radiatio signifikant senken, bei N0 von 3,1 auf 0,0 %, bei N1 von 5,1 auf 1,3 %. Die regionären Rezidivraten konnten durch Bestrahlung nicht deutlich verbessert werden (2,1 % gegenüber 2,5 % bei N0-Tumoren, bei N1 6,7 % gegenüber 4,7 %). Auch Host und Brennhovd berichten über weniger lokoregionäre Rezidive nach 4 Jahren (59,60) und nach 11 Jahren (61) bei radikal operierten und komplett konventionell (59) oder mit Kobalt 60 (60) auf die regionären Lymphknoten nachbestrahlten Patientinnen gegenüber der alleinigen Operation. Sie erzielten durch die Bestrahlung der N^+ -Tumoren signifikant niedrigere Rezidivraten vor allem in den regionären Lymphknoten (4,6 % gegenüber 16,3 % bei konventioneller und 4,2 % gegenüber 13,0 % bei Lymphknoten-Kobaltbestrahlung). Die Bestrahlung der Supraklavikularregion ist besonders erfolgreich (1,4 % gegenüber 6,8 % ohne Radiatio). An der Brustwand läßt sich die Rezidivrate von 12 % auf 7,3 % durch

konventionelle Bestrahlung und von 8,7 % auf 5,3 % durch Kobalt-Radiatio der Lymphknotenstationen senken.

Paterson und Russell (83) kommen bei der vergleichbaren 5-Jahres-Untersuchung radikal operierter Kollektive mit und ohne Nachbestrahlung (200 kV konventionelle Röntgen-Radiotherapie) zu signifikant besseren Ergebnissen beim bestrahlten Kollektiv, und zwar sowohl bei negativem als auch bei positivem Axillabefund: Die Zahl lokoregionärer Rezidive geht von 16 % auf 10 % bei negativem und von 42 % auf 25 % bei positivem Lymphknotenbefund zurück. Darüberhinaus arbeiten die Autoren in ihren Manchester-Studien mit verschiedenen Bestrahlungstechniken. Bei der Q-Technik (Radiatio von Thorax und Axilla) sehen sie erwartungsgemäß weniger Brustwand- (11 % statt 19,9 %) und Axillarezidive (3,1 % statt 10,9 %), die P-Technik (Bestrahlung der regionären Lymphknoten) verbessert nur die supraklavikuläre Rezidivrate deutlich (von 17,3 % auf 6,3 %), kaum die axilläre (von 7,3 % auf 5,7 %) und thorakale (von 19,9 % auf 16,2 %) Rezidivhäufigkeit. Auch hier ist der Unterschied bei positivem Axillabefund größer.

Brustwandrezidive:

Analog weisen die Ergebnisse zahlreicher meist nicht randomisierter Studien darauf hin, daß für die Reduzierung der Brustwandrezidive die Thoraxbestrahlung wesentlich ist; eine alleinige Radiatio der Lymphknotenstationen verbessert die thorakale Rezidivrate kaum. Nach Clark (25) ist der Unterschied schon bei N0-Tumoren deutlich. Die meisten anderen Autoren finden bei negativem Axillabefund mit und ohne Thoraxbestrahlung etwa gleich häufig Brustwandrezidive (3-5 %). Erst bei nachweisbaren axillären Lymphknotenmetastasen wirkt sich der positive Effekt der Bestrahlung auf die Brustwandrezidiv-Häufigkeit deutlich aus. Fletcher (42) beobachtet nach Bestrahlung nur der regionären Lymphknoten an der Brustwand keine besseren Ergebnisse als nach alleiniger radikaler Mastektomie (15,5 % bzw. 13 %). Das entspricht den Zahlen von Hahn und Hallberg (51) mit 17 % nach Lymphknotenradiatio sowie Toonkel (108) mit 10 % im

Abkürzungen: BZ = Beobachtungszeit FZ = Fallzahl
 RM = radik. Mastektomie B = Bestrahlung
 TM = totale Mastektomie MRM = modifiziert RM

Autoren	BZ	Patienten- gut	Behandlung	FZ N	lokoregionäre Rezidive (%)		
Wallgren et al. (1980)	4-8J	operable Pat. (je 35 % N ⁺	MRM	321	21,5		
			B+MRM	316	7,3		
			MRM+B (Co 60 o. e ⁻)	323	6,5		
Wallgren et al. (1985)	8- 14J	wie oben	MRM	321	26,0		
			MRM+B	639	7,0		
Paterson u. Russell (1959)	5J	Pat. nach radikaler Mastekto- mie	RM	N ⁻ 283	16		
				N ⁺ 467	42		
			RM+B (250 kV konv.)	N ⁻ 243	10		
				N ⁺ 464	25		
						lokal regionär	
Fisher et al. (1977)	5J	operabel I+II nach UICC (ver- einfacht)	RM	N0 150	3,1	2,5	
				N1 105	5,1	4,7	
			TM+B	N0 117	0,0	2,1	
			(Megavolt)	N1 72	1,3	6,7	
Host und Brennhovd (1975)	4J	operable Pat. n. Haagensen	RM	N ⁻ 172	3,5	2,3	
				N ⁺ 92	12,0	16,3	
			RM+B (200 kV konv.)	N ⁻ 173	3,5	1,7	
				N ⁺ 109	7,3	4,6	

Autoren	BZ	Patienten- gut	Behandlung	FZ N	lokoregionäre Rezidive (%)	
					lokal regionär	
Host und Brennhovd (1977)	4J	operable Pat. n. Haagensen	RM	N ⁻ 358	2,7	2,7
				N ⁺ 184	8,7	13,0
			RM+B (Co 60 nur LK)	N ⁻ 171	0,6	1,8
				N ⁺ 95	5,3	4,2
Host und Brennhovd (1985)	11- 20J	operable Patienten N ⁺ u. N ⁻	RM+konv	282	7,1	
			RM (Kontr.)	264	15,5	
			RM+Co 60	265	4,9	
			RM (Kontr.)	277	12,6	

Tab. 5: Randomisierte Studien zur postoperativen Bestrahlung

Stadium I und 17 % im Stadium II nach Bestrahlung der Lymphabflußwege oder Host und Brennhovd (59,60) nach alleiniger radikaler Mastektomie (ca.15 %). Erst durch die Bestrahlung der Brustwand ließ sich die thorakale Rezidivinzidenz deutlich senken (Fletcher 8 %, Hahn u. Hallberg 5%, Toonkel 6 % (I)-13 % (II), Host und Brennhovd 7,3 %, Weichselbaum (116) 5,8 %).

Supraklavikuläre Rezidive:

Host und Brennhovd (59,60) erzielten durch die Nachbestrahlung radikal operierter Patientinnen mit 200 kV Röntgen oder Kobalt 60 deutlich niedrigere Rezidivraten in den regionären Lymphknoten; bei positivem Axillabefund war der Unterschied größer, im Bereich der Supraklavikulargrube signifikant (von 6,8 auf 1,4 %). Auch Paterson und Russell (59,60) weisen mit ihren Manchester-Studien nach, daß die supraklavikuläre Rezidivhäufigkeit durch Bestrahlung eindeutig gesenkt werden kann. Wie der Vergleich der Studien zeigt, ist dabei v.a. die Bestrahlung des Supraklavikularfeldes entscheidend

(P-Studie: statt 17,3 % nur 6,3 % Rezidive). Fisher (39) findet 1,4 % supraklavikuläre Rezidive bei bestrahlten Patientinnen gegenüber 10 % ohne Radiatio. Auch einige nicht randomisierte Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen: Fletcher (43) berichtet über 1,5 % Rezidive im Supraklavikularbereich nach Radiatio, selbst bei positiven axillären Lymphknoten. Nach Weichselbaum et al. (116) treten nur in 0,9 % der Fälle Rezidive in der Supraklavikularregion auf. Im Krankengut von Jackson (64) sind 5 % supraklavikuläre Rezidive nach postoperativer Bestrahlung beschrieben gegenüber 14 % ohne Radiatio.

Axilläre Rezidive:

Auch die Zahl der axillären Rezidive läßt sich durch Bestrahlung reduzieren. Die Ergebnisse sind bei positiven axillären Lymphknoten signifikant. Paterson und Russell (83) sehen 3,1 % axilläre Rezidive nach Bestrahlung von Brustwand und Axilla gegenüber 10,9 % ohne Radiatio und 5,7 % nach Radiotherapie der Lymphabflußwege gegenüber 7,3 % nach alleiniger Operation. Host und Brennhovd (59) finden nach Bestrahlung bei positiven axillären Lymphknoten mit 1,8 % eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate als nach Operation allein mit 5,4 %.

Parasternale Rezidive:

Auchincloss (6) berichtet über 8 % parasternale Rezidive nach radikaler Mastektomie. Urban (110) findet bei radikal operierten und nachbestrahlten Patientinnen 8 % Rezidive in den parasternalen Lymphknoten bei medialem Tumorsitz und 2 % bei lateraler Lage des Primärtumors. Nach radikaler Mastektomie und Bestrahlung mit 50 Gy treten selten parasternale Rezidive auf. Nach Fletcher (43) 0,5 % (3 von 570) bei N⁻, 15 % (4 von 408) bei N⁺. Nelson und Montague (80) sehen bei 204 Patientinnen mit mediozentralem Tumorsitz kein parasternales Rezidiv nach postoperativer Bestrahlung. Auch Weichselbaum et al. (116) finden bei 352 postoperativ nachbestrahlten Patientinnen kein einziges Rezidiv in den parasternalen Lymphknoten.

Facit: Die meisten Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß eine radikale oder eingeschränkt radikale Mastektomie in Verbindung mit heute meist postoperativer Radiatio zu deutlich niedrigeren lokoregionären Rezidivraten führt. Die Unterschiede sind vor allem bei N⁺-Tumoren signifikant. Im Durchschnitt liegt die lokoregionäre Rezidivhäufigkeit bei ca. 5 % für N0- und 10 % für N1-Tumoren. Zur Reduzierung von Thoraxwandrezidiven ist besonders die Bestrahlung der Thoraxwand selbst von Bedeutung. Diese Beobachtung stützt die These von Auchincloss (6) und Donegan (37), daß Brustwandrezidive am häufigsten aus Tumorresten in der Thoraxwand selbst entstehen, selten retrograd durch Tumorzellen aus den regionären Lymphknoten und -abflußbahnen. Umstritten ist, ob auch in initialen Krankheitsstadien prophylaktisch alle Regionen bestrahlt werden sollen oder ob man sich in Abhängigkeit vom Tumor auf bestimmte Felder beschränken kann.

2.3.4. Lokalisation der Lokalrezidive

Brustwandrezidive sind die häufigste Form lokoregionärer Rezidive beim Mammakarzinom. Davon treten nach Donegan (37) 42,3 % im Narbenbereich, 22 % medial, 15,4 % lateral und 12,2 % diffus auf. Auch Spratt (102) beobachtet ein leichtes Überwiegen der medialen gegenüber den lateralen Rezidiven. Die Wahl der Therapie beeinflusst wesentlich, in welcher Region spätere Rezidive zu erwarten sind bzw. auftreten. Patanaphan (82) beschreibt nach einfacher Mastektomie häufiger Lymphknoten-, v.a. Axillarezidive, nach radikaler bzw. modifiziert radikaler Mastektomie meist Brustwandrezidive (> 70 %). -Fisher et al. (40), Toonkel (108), Clark (25) und zahlreiche andere Autoren verzeichnen einen besonders positiven Effekt der Bestrahlung auf die Thoraxwandrezidive, v.a. bei nachweisbaren axillären Lymphknotenmetastasen. Laut Roseman (91) ließe sich die erhöhte Rate mediozentraler Brustwandrezidive durch adäquate Bestrahlung auf die deutlich niedrigere Rate lateraler Rezidive senken. Nach den Untersuchungen von Host und Brennhovd (59,60) ist vor allem die postoperative Radiatio

des Supraklavikularbereichs dort erfolgreich. Fletcher (43), Nelson und Montague (80) sowie Weichselbaum et al. (116) betonen den besonders günstigen Effekt der Strahlentherapie auf die parasternalen Lymphknotenrezidivraten.

2.3.5. Zeitliches Auftreten lokoregionärer Rezidive

Nach den meisten Angaben der Literatur treten etwa 60-70 % der lokoregionären Rezidive in einem Zeitraum von 2 Jahren nach der Diagnose des Primärtumors auf, nach 5 Jahren sind es 80-90 %. Haagensen (zit. nach 97) findet 90 % der Rezidive in der Supraklavikularregion nach 3 Jahren, an der Brustwand nach 4 Jahren und im Bereich der parasternalen Lymphknoten erst nach 6 Jahren. Die Ergebnisse von Haagensen veranschaulicht Tab. 6.

Lokalisation	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10. Jahr
Brustwand	19	69	81	92	96	96	96	100	100	100
supraklavikulär	18	64	91	91	91	91	91	100	100	100
parasternal	0	28	50	56	72	89	89	95	100	100

Tab. 6: Zeitpunkt des Auftretens von Lokalrezidiven beim operierten Mammakarzinom nach Jahren postop. in % (zit. nach 97)

Das Auftreten von lokoregionären Rezidiven nach mehr als 10 Jahren ist selten. Patanaphan (82) beobachtet, daß die Rezidive mit zunehmender Radikalität der Operation später auftreten. Burn (21) hingegen diagnostiziert lokoregionäre Rezidive bei einfacher Mastektomie und Bestrahlung nach durchschnittlich 25,9 Monaten, bei radikaler Operation mit nachfolgender Radiatio nach 15,7 Monaten.

2.3.6. Prognostische Bedeutung der Lokalrezidive

Das Auftreten lokoregionärer Rezidive zeigt in der Regel eine Tumorprogression an, die dann nicht mehr heilbar ist. Meist lassen sich gleichzeitig oder in nächster Zeit

Fernmetastasen nachweisen, die das weitere Schicksal der Patientin bestimmen.

Die Mehrzahl der Autoren ist sich darüber einig, daß sich das Mammakarzinom primär häufiger endolymphatisch als hämatogen ausbreitet. Auch die Ergebnisse pathologischer Untersuchungen (90,106) sprechen für diese Auffassung.

Tritt das Lokalrezidiv als erstes und einziges Zeichen einer Tumorprogression auf, so kann es nach Chu (24), Valagussa et al. (111) und anderen Autoren bei einem kleinen Prozentsatz durchaus die einzige Tumormanifestation bleiben. Sauer (93) gibt an, daß 10-20 % der Patienten mit lokoregionären Rezidiven eine kurative Chance haben. Darüberhinaus können lokoregionäre Rezidive jahrelang einzige und psychisch sehr belastende Tumormanifestation sein. Ihre Sanierung trägt auch bei unheilbarer Tumorprogredienz oft wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität der Patientin bei.

2.3.7. Besonderheiten der Therapie lokoregionärer Rezidive

Im Gegensatz zur Therapie des Primärtumors, die festen Regeln folgt, erfordert die Behandlung lokoregionärer Rezidive eine starke Individualisierung von Fall zu Fall. Tritt ein Lokalrezidiv in Kombination mit Fernmetastasen auf, so ist der Systemtherapie der Vorrang zu geben. Eine ergänzende lokale Behandlung wird hier nur in palliativer Absicht vorgenommen. Tritt ein Lokalrezidiv ohne nachweisbare Fernmetastasen auf, so sollte nach den Empfehlungen des Tumorzentrums München (93) ein kuratives Vorgehen, möglichst mit Kombination von Operation und Bestrahlung, angestrebt werden. Solitäre Thoraxwandmetastasen und befallene Lymphknoten werden am besten exziiert und nachbestrahlt. Eine Lymphangiosis carcinomatosa, multiple knotenförmige Thoraxwandrezidive und gegebenenfalls auch inoperable Lymphknotenrezidive können primär strahlentherapeutisch angegangen werden (97). Beim Lokalrezidiv ohne vorausgegangene Bestrahlung sollte nach Sauer (93) eine sogenannte "komplette Nachbestrahlung" erfolgen, wie sie beim primären Mammakarzinom angewendet wird. Dabei sollte die Dosis auch bei totaler

chirurgischer Tumorentfernung 50 Gy betragen, bei manifesten Tumoresten 60-70 Gy. In den prophylaktisch bestrahlten Regionen kann die Dosis auf 45 Gy beschränkt werden. Beim Lokalrezidiv mit vorangegangener Radiatio kann meist nur noch die betroffene Region selbst bestrahlt werden. Dabei sollten unter Berücksichtigung von Primärdosis, rezidivfreiem Intervall und Hautzustand möglichst große Felder und eine Dosis von 50 Gy angestrebt werden.

Bedwinek (10) führt die relativ hohe Mißerfolgsrate (64 %) seiner Lokalrezidivbestrahlungen auf eine inadäquate Radiatio zurück. Er beobachtet bei relativ niedrigen Strahlendosen ein "regrowth or persistence of the initial recurrence", sogenannte "rerecurrences", bei kleineren Bestrahlungsfeldern ("spots") eine zentrifugale Progression des Rezidivs am Feldrand, was er als "second recurrence" bezeichnet. Er empfiehlt daher die Bestrahlung der gesamten Thoraxwand inklusive Supraklavikulargrube mit 45-50 Gy und Boosterung des Tumorbettes bzw. Resttumors auf eine Herddosis (HD) von 50 Gy bei kompletter Excision, 55 Gy bei einem Resttumor < 1 cm, 60 Gy für 1-3 cm und 65 Gy für mehr als 3 cm Resttumorgröße. Schulz und Sack (97) geben 50-60 Gy in vier Wochen als ausreichende Dosis bei Thoraxwandrezidiven und 45-55 Gy in 5 Wochen für Lymphknotenrezidive an.

Über die bei jeder Radiatio erforderliche genaue Bestrahlungsplanung zur Erzielung einer optimalen Tumordosis bei weitgehender Schonung gesunden Gewebes (Einschränkung von Dosis und Feldgrenzen, Vermeidung von Feldüberschneidungen) hinaus müssen also bei der Rezidivbestrahlung einige besondere Faktoren berücksichtigt werden:

- die Strahlenvorbelastung ist, v.a. bei auswärts vorgenommener und lange Zeit zurückliegender Vorbehandlung oft nur unzureichend eruierbar und infolgedessen die Erfolgs-/ Komplikationsrate schwer abschätzbar.
- Die Meinungen über die notwendige Aggressivität einer Lokalrezidivbestrahlung gehen sehr auseinander. Neben der unterschiedlich beurteilten Überlebenschance dieser Patientinnen sind auch die Angaben zur lokalen Erfolgsrate in der Literatur unterschiedlich.

2.3.8. Komplikationen der Strahlentherapie

Hautschäden, Osteonekrosen und Lungenaffektionen treten nach Thoraxwandbestrahlung auf. Schwere Hautulcerationen, die zum Teil operativ angegangen werden müssen, sind heute infolge der hautschonenden Megavolttherapie seltener. Vor allem nach ausgedehnter Operation, relativ hoch dosierter konventioneller Vorbestrahlung und/oder großflächiger lokaler Rezidivierung kommt es zu Hautaffektionen solchen Ausmaßes. Radioosteonekrosen sieht man bei Patientinnen nach tangentieller Gegenfeldbestrahlung ab ca. 60 Gy HD im Bereich der Rippen lateral vorn. Eine leichte Strahlenpneumonitis läßt sich auf dem Röntgenbild fast nach jeder Thoraxradiatio nachweisen. Stärkere Lungenreaktionen in Form einer radiogenen Fibrose sind selten. Ein Armödem oder Bewegungseinschränkungen des Armes treten v.a. nach Axillabestrahlung mit oder ohne operative Revision auf. Ob operativer Eingriff, Wundinfektion, narbige Verschielung, Nachbestrahlung oder ein Resttumor die Hauptursache der Lymphabflußstauung sind, läßt sich im einzelnen Fall oft schwer sagen. Postoperativ sich neu ausbildende Kollateralkreisläufe werden durch Radiatio, Wundinfektion o.ä. sicher gefährdet bzw. verhindert. Weitere mögliche, aber seltene Komplikationen sind pleuroprikardiale Blutungen und Ergüsse sowie Recurrensparesen.

2.4. Fernmetastasierung

Das Auftreten von Fernmetastasen zeigt eine nunmehr unheilbare Tumorprogression an. Mit Hormon- und/oder Chemotherapie läßt sich das Fortschreiten der Krankheit unter Umständen verzögern; aber die Patientinnen haben dann nur noch eine mittlere Überlebenszeit von 1-2 Jahren zu erwarten (26). Fernmetastasen können nach primär lymphogener Metastasierung durch Einschwemmen von Tumorzellen über den Ductus thoracicus bzw. Ductus lymphaticus dexter in die Blutbahn entstehen

oder durch direkten Einbruch des Tumors in die Gefäße. Mammarkarzinometastasen kommen in allen Organen vor. Nach Schmidt-Matthiesen (96) sind Knochen (23 %), Lunge und Pleura (15 %) sowie die Leber (4 %) am häufigsten betroffen. Frühere Studien (30,83), die eine Steigerung der Fernmetastasierungsrate durch postoperative Bestrahlung postulierten, können inzwischen als in dieser Hinsicht widerlegt gelten. Auch die Arbeiten von Fisher et al. (40), Host und Brennhovd (60) sowie Wallgren et al. (114) widersprechen diesen Schlußfolgerungen: Hier wurde durch eine adäquate Bestrahlungstechnik mit Strahlen im Megavoltbereich unter Einbeziehung der parasternalen Lymphknoten und eine Dosierung von 45-50 Gy eine Verminderung der Fernmetastasierung erzielt.

3. Spezieller Teil

3.1. Problemstellung

Mit dieser Studie sollte anhand der Therapieergebnisse der Radiologischen Klinik der Universität München aus den letzten Jahren der Frage nachgegangen werden, wie man lokoregionäre Rezidive des Mammakarzinoms optimal strahlentherapeutisch behandelt.

Neuere Studien weisen darauf hin, daß bei etwa 10-20 % der Patientinnen mit lokoregionären Rezidiven auch später keine Fernmetastasen auftreten. Diese Patientinnen haben also bei optimaler Therapie ihres Lokalrezidivs eine kurative Chance. Zudem stellt für diese Patientengruppe - wie für alle anderen mit bereits eingetretener oder nachträglich eintretender Fernmetastasierung - die Heilung ihres Lokalrezidivs eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität dar. Bei adäquater Therapie ist in 60-70 Prozent der Fälle eine dauerhafte Kontrolle des Lokalrezidivs zu erwarten (11,24).

Wir möchten im Rahmen dieser Studie die Bestrahlungsergebnisse der Radiologischen Universitätsklinik München aus den Jahren 1975 mit 1981 auswerten im Hinblick auf folgende Fragen:

- Bei welchem Prozentsatz unseres Krankengutes war und blieb ein Lokalrezidiv nach Strahlen- und ggf. weiterer Therapie die einzige Tumormanifestation bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Jahren ?
- Wie oft war die Lokalrezidivbestrahlung bei gleichzeitig oder später auftretender Fernmetastasierung lokal erfolgreich ?
- Läßt sich auch die Überlebenszeit bei adäquater Lokalrezidivbestrahlung positiv beeinflussen ?
- Können wir prognostische Kriterien formulieren, welche in unserem Krankengut mit längeren Überlebenszeiten korreliert sind ?
- Mit welchen Komplikationen der Radiatio ist zu rechnen ?

3.2. Patientengut und Methodik

3.2.1. Kollektivbeschreibung

In den Jahren 1975 mit 1981 wurden in der Radiologischen Klinik der Universität München 292 Lokalrezidive bei 224 Patientinnen mit Mamma-Ca bestrahlt. Hinzu kamen im gleichen Zeitraum 3 Männer mit 4 Lokalrezidiven, die wegen der grundlegend anders beurteilten Pathogenese und daher auch z.T. Therapie ihres Krankheitsbildes nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Von den 224 Patientinnen fanden 206 Eingang in diese Studie. 18 Fälle wurden ausgeschlossen, weil die Radiatio wegen auftretender Fernmetastasen, massiver Verschlechterung des Allgemeinzustandes und / oder Tod vorzeitig abgebrochen wurde oder weil die Patientin nicht mehr zur Therapie erschien.

37 Patientinnen, die zwei- oder mehrmals wegen insgesamt 79 Rezidiven im o.g. Zeitraum bei uns bestrahlt wurden, fanden als je ein Fall unter der Bezeichnung ihres erstmals bei uns bestrahlten Rezidives (1./2./x.) Eingang in diese Studie. Bei 21 Patientinnen mußte insgesamt 29 Mal auch die kontralaterale Mamma bestrahlt werden, auf die das Lokalrezidiv übergegriffen hatte; diese Fälle treten nicht mehrmals in Erscheinung, sondern werden dem lokoregionären Rezidiv der Ausgangsseite subsummiert. Auch die Bestrahlung des übergreifend auf Oberarm-, Rücken- oder Bauchhaut sich weiter ausbreitenden Rezidivs wurde nicht gesondert berücksichtigt. Trat ein Rezidiv gleichzeitig an der Brustwand und / oder verschiedenen Lymphknotenregionen auf, wurde es als ein Fall ausgewertet. Von den 206 suffizient bestrahlten Patientinnen hatten zur Zeit der Lokalrezidivdiagnose (plus 4 Wochen) 53 (25,7%) bereits Fernmetastasen.

Bei 151 Patientinnen (73,3%) ging man bei der Strahlenbehandlung davon aus, daß das Lokalrezidiv die einzige Tumormanifestation darstellte. In zwei Fällen fanden wir keine Angaben zur Fernmetastasierung. 150 Patientinnen

(72,8%) kamen mit ihrem ersten Lokalrezidiv in unsere strahlentherapeutische Behandlung (davon 104 ohne, 44 mit Fernmetastasen, 2 ohne Angaben), 36 (17,5%) mit einem zweiten Rezidiv (30 ohne und 6 mit Fernmetastasen) und 20 (9,7%) mit einem dritten oder späteren Rezidiv (17 ohne, 3 mit Metastasen).

Wie bereits im allgemeinen Teil der Arbeit erwähnt, richtet sich die Therapie eines lokoregionären Rezidivs vor allem nach der Krankheitsvorgeschichte der einzelnen Patientin. Eine bereits eingetretene Fernmetastasierung wird das Schicksal der Patientin bestimmen; eine lokale Sanierung kann sie nicht mehr heilen, aber wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Bei schon vorausgegangenen lokoregionären Rezidiven ist zu erwarten, daß die Erfolgsaussichten einer lokalen Therapie u.U. eingeschränkt sind. Zudem läßt sich der Erfolg unserer strahlentherapeutischen Behandlung mit jeder vorangegangenen Therapie schlechter beurteilen. Um diese individuell variablen Faktoren weitgehend auszuschalten, sollen hier zunächst nur die Behandlung und Ergebnisse der Patientinnen betrachtet werden, die mit ihrem ersten Lokalrezidiv in unsere strahlentherapeutische Behandlung kamen und zu diesem Zeitpunkt noch keine nachweisbaren Fernmetastasen hatten (104 Fälle = Kollektiv A). Dieser Gruppe werden am Schluß zusammengefaßt einige Ergebnisse aller Patientinnen ohne Fernmetastasierung (151 Fälle = Kollektiv B) und des Gesamtkollektivs (206 Fälle = Kollektiv C) gegenübergestellt. Eine Übersicht über unser Patientenkollektiv gibt Tab. 7.

	Fernmetastasierung			Summe
	nein	ja	keine Angabe	
1.Rezidiv	104	44	2	150 (73,8%)
2.Rezidiv	30	6	-	36 (17,5%)
x.Rezidiv	17	3	-	20 (9,7%)
Summe	151 (73,3%)	53 (25,7%)	2 (1%)	206 (100%)

Tab. 7: Patientenkollektiv

3.2.2. Methodik

3.2.2.1. Allgemeines

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Anhand der Problemstellung wurde zunächst ein ausführlicher Fragebogen als Grundlage für eine möglichst vollständige und gleichartige Erfassung der Patientendaten aufgestellt (s.Anhang Abb. A 1). Die Datenerhebung erfolgte in erster Linie mittels Sichtung der vorliegenden Krankenakten. Bei Patientinnen, die nicht bis zum 31.12.1983 (Stichtag der Nachbeobachtung) zur Behandlung bzw. Nachsorge in unsere Radiologische Klinik kamen, erhielten wir die notwendigen Angaben für eine mindestens zwei Jahre umfassende Nachbeobachtung von weiterbehandelnden Ärzten, Hausärzten, Heimatkrankenhäusern oder Einwohnermeldeämtern. Somit ist für das Patientengut, das sich aus einem Zeitraum von 7 Jahren rekrutiert, (01.01.75 bis 31.12.81) eine mindestens zweijährige Nachbeobachtungszeit gewährleistet; die längste Nachbeobachtungszeit liegt bei 9 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 3,9 Jahren, der Median bei 3 Jahren (d.h. je 50 % der Patientinnen wurden länger bzw. kürzer als 3 Jahre nachbeobachtet). Die Gesamtaufklärungsquote beträgt über 95 %. Die Vorbehandlung wurde meist in auswärtigen Krankenhäusern vorgenommen und lag zum Teil schon viele Jahre zurück. Daher

blieben die Angaben zur Krankheitsvorgeschichte trotz umfassender Nachforschungen oft lückenhaft, vor allem bei spezielleren Fragestellungen. Zu einzelnen Fragestellungen konnten nur von 10-30 % der Patientinnen Daten erhoben werden. Solche Kriterien sind für eine sinnvolle Auswertung ungeeignet (z.B. Hormonrezeptorstatus, Differenzierungsgrad). Die Einzeldaten umfassen einen Merkmalskatalog von 130 unklassifizierten und ca. 540 klassifizierten Merkmalen. Diese Daten wurden in den zentralen Rechner des Instituts für medizinische Datenverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (Vorstand Prof.Dr. K. Überla) eingegeben. Nach Generierung einer Datenbank konnten sie dort ausgewertet werden.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Savod-Dialogsystems (99). Dieses Programm bietet folgende Auswertungsmöglichkeiten:

- Modifikation des vorhandenen Datenmaterials durch Transformation, Klassifikation und Generierung neuer Merkmale
- Beantwortung logisch verknüpfter Häufigkeitsanfragen (Auszählung, Histogramme)
- Kontingenztafelanalysen
- Erstellung von Sterbetafeln mit Überlebensraten und Überlebenskurven nach der Cutler-Ederer-Methode.

Einzelne statistische Auswertungen wie z.B. der Log-rank-Test für den statistischen Vergleich von Überlebenskurven und die multivariaten Analysen wurden mit BMDP-Programmen vorgenommen.

3.2.2.2. Statistische Methoden

3.2.2.2.1. Univariate Analyse

Die univariate Analyse wird bei der Frage nach der prognostischen Bedeutung einzelner Merkmale angewendet. Hierzu dient bei Häufigkeitsanalysen die Kontingenztafel mit Chi-Quadrat-Test, bei Zeitanalysen der Log-rank-Test. Diese Methoden haben den Vorteil, daß sie mit Hilfe von Tabellen

bzw. Kurvenverläufen die Testergebnisse einfach durchschaubar und übersichtlich darstellen. Ein Zeitkriterium wie die Überlebenszeit oder die Wahrscheinlichkeit eines lokoregionären Rezidivs bzw. lokalen Erfolgs ist jedoch stets von mehreren Prognosefaktoren gleichzeitig abhängig. Einzelne dieser gleichzeitig wirksamen und von einander unabhängigen Einflußgrößen lassen sich zwar durch weitere Stratifizierung in Untergruppen klassifizierter Merkmale ausschalten, doch die Ergebnisse einer solchen Analyse sind durch die bald sehr geringen Fallzahlen in Frage gestellt.

3.2.2.2. Multivariate Analyse

Mit Hilfe z.T. hochkomplizierter mathematischer Modelle wird der gleichzeitige Einfluß verschiedener Merkmale auf ein Zielkriterium untersucht. Für die multivariate Analyse von Zeitverläufen wird das Cox-Modell (27) verwendet. Die einzelnen Prognosekriterien werden bezüglich ihres gleichzeitigen Einflusses auf die Überlebenszeit gewichtet und finden mit diesem "Gewicht" Eingang in eine Prognoseformel. Man versucht so, eine quantitative Abschätzung ihrer prognostischen Wertigkeit zu formulieren. Der multivariaten Analyse von Häufigkeitsangaben dient das logistische Modell. Auch hier läßt sich über eine Formel der simultane Einfluß verschiedener Merkmale auf ein Zielkriterium quantifizieren.

3.3. Vorgeschichte

Im Folgenden wird die Krankheitsvorgeschichte der Patientinnen beschrieben. Sie umfaßt:

- Vorbehandlung
- Patientenspezifische Charakteristika
- Tumorspezifische Charakteristika

Den Beobachtungen am "Primärkollektiv" (Kollektiv A) folgen zum Vergleich ausgewählte Daten aller primär fernmetastasenfreien Patientinnen (Kollektiv B) und des Gesamtkollektivs (Kollektiv C).

3.3.1. Behandlung des Primärtumors

Das Krankengut rekrutiert sich aus Patienten, die in den verschiedensten Kliniken des Bundesgebietes und des Auslands vorbehandelt wurden. Nur 11 Patientinnen (10,6%) wurden auch primär an der Radiologischen Klinik der Universität München bestrahlt. Daher sind die Angaben oft unvollständig und wegen der verschiedenen Methoden nur bedingt vergleichbar.

3.3.1.1. Operation

103 Patientinnen des Kollektivs A wurden primär operiert, eine nicht. Die Operationsmethode war meistens modifiziert radikal (40,4%) oder radikal (29,8%), wobei der radikalen Methode in den früheren Behandlungsjahren der Vorzug gegeben wurde (bis ca.1975), während später die modifiziert radikale Mastektomie überwog. Einzelheiten sind aus Tab. 8 ersichtlich.

OP-Methode	Kollektiv A		Kollektiv B		Kollektiv C	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
ultraradikal	1	1,0	1	0,7	1	0,5
radikal	31	29,8	45	29,8	60	29,1
modif. radikal	42	40,4	58	38,4	75	36,4
einfach	8	7,7	10	6,6	16	7,8
organerhaltend	4	3,8	7	4,6	9	4,4
keine Angabe	18	17,3	30	19,9	45	21,8
Summe	104	100	151	100	206	100

Tab. 8: Operationsmethode bei der Primäroperation

3.3.1.2. Bestrahlung

Genau die Hälfte der Patientinnen des Kollektivs A wurde primär nachbestrahlt. Die Strahlenart war etwas häufiger konventionell (53,9%) als Cobalt 60- oder Elektronenbestrah-

lung (46,1%). In den früheren Jahren kam dabei meist die konventionelle Strahlentherapie zur Anwendung, ab Mitte der siebziger Jahre - je nach Therapiezentrum - die Megavoltbestrahlung. Tab. 9 gibt eine Übersicht über den Bestrahlungsmodus unserer Kollektive.

Strahlenart	Kollektiv A		Kollektiv B		Kollektiv C	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
konventionell	28	53,9	43	55,8	56	49,5
Cobalt 60	23	44,2	33	42,9	54	47,8
Elektronen e ⁻	1	1,9	1	1,3	1	0,9
ultraharte Röntgen	-	-	-	-	2	1,8
Summe	52		77		113	

Tab. 9: Bestrahlung des Primärtumors

3.3.1.3. Systemtherapie

Eine Systemtherapie schloß sich bei Kollektiv A in 18 Fällen (17,3%) an (zum Vergleich: Kollektiv B: 21 (13,9%), Kollektiv C: 40 (19,4%)). 13 Patientinnen erhielten eine Hormonbehandlung, 4 bekamen Zytostatika. Eine Patientin wurde mit Hormonen und Zytostatika adjuvant behandelt.

Die Hormontherapie bestand in 8 Fällen aus einer Radiomenolyse, eine Patientin wurde ovariectomiert, eine bekam Antiöstrogene. 4 Patientinnen erhielten eine additive Hormonbehandlung: 1 Gestagene, 3 Androgene.

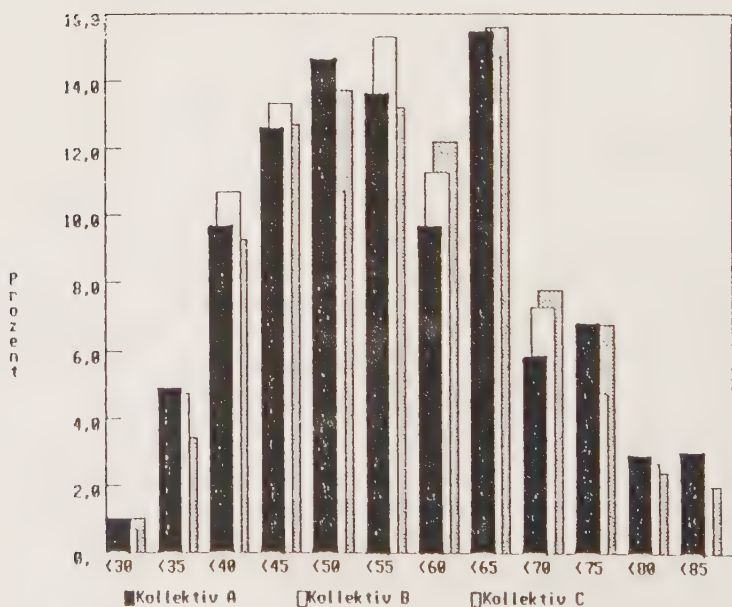
Die Zytostatikatherapie war meist eine Kombinationsbehandlung, und zwar bei einer Patientin adriblastinhaltig, 3 Mal ohne Adriblastin. Eine Patientin erhielt eine Monotherapie.

3.3.2. Patientencharakteristika

3.3.2.1. Alter

Zur Zeit der Primäroperation waren die Patientinnen des Kollektivs A zwischen 26 und 83,8 Jahren alt. Der Altersmittelwert betrug 53,6 Jahre. Die Altersverteilungskurve (Histogramm 1) zeigt mit 14,6% einen ersten Gipfel in der Altersklasse zwischen 46 und 50 Jahren und erreicht ihren Höhepunkt bei der Gruppe von 61-65 Jahren mit 15,5%.

Bildet man drei Altersklassen, sieht die Altersverteilung folgendermaßen aus:



Histogramm 1: Altersverteilung zur Zeit der Primäroperation

Altersgruppe	Kollektiv A		Kollektiv B		Kollektiv C	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
< 45 Jahre	30	28,8	45	29,8	55	26,7
45-55 Jahre	29	27,9	39	25,8	55	26,7
> 55 Jahre	45	43,3	67	44,4	96	46,6
Summe	104	100	151	100	206	100

Tab. 10: Altersverteilung z.Zt.der Primäroperation

3.3.2.2. Menopausenstatus

31 Patientinnen (29,8%) des Kollektivs A wurden praemenopausal operiert, 49 Patientinnen (47,1%) postmenopausal und 24 (23,1%) perimenopausal (Kollektiv B: 46 (30,5%) prae-, 75 (49,7%) post-, 30 (49,7%) perimenopausal; Kollektiv C: 59 (28,6%) prae-, 108 (52,4%) post-, 39 (18,9%) perimenopausal).

3.3.3. Tumorspezifische Charakteristika

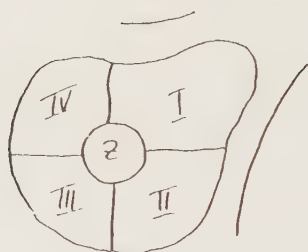
3.3.3.1. Lage des Primärtumors

In unserem Krankengut hatten wir eine geringe Prädilektion der rechten Seite zu verzeichnen:

- rechte Seite: 53 Fälle (51 %)

- linke Seite: 51 Fälle (49 %)

Die Quadrantenlokalisation war leider trotz meist vorliegender Operations- und Histopathologieberichte in über 65 % der Fälle nicht zu ermitteln. In 14 von 35 Fällen ging das Tumorwachstum vom oberen äußeren Quadranten aus (I), also bei 40 % der Fälle. Abb. 8 zeigt die Quadrantenlokalisation der Tumoren.

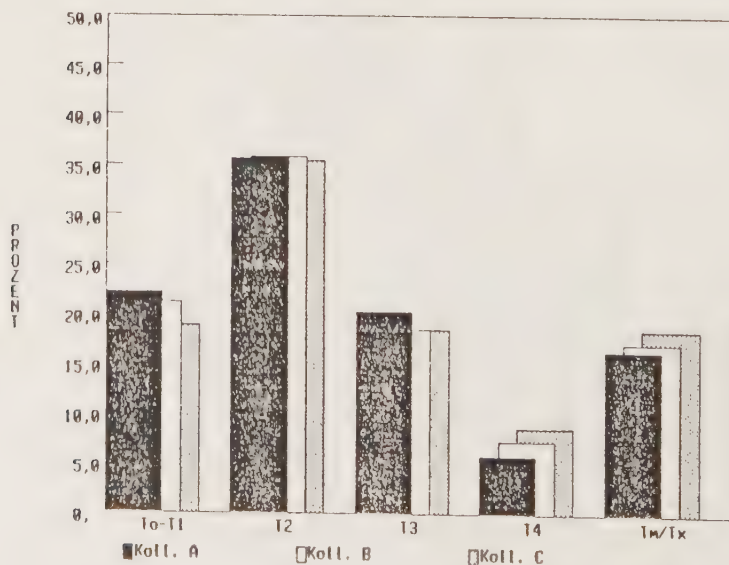


I	40	%	(N=14)
II	14,3	%	(N= 5)
III	8,6	%	(N= 3)
IV	20	%	(N= 7)
Z	17,1	%	(N= 6)

Abb. 8: Quadrantenlokalisation bei den Patiententinnen des untersuchten Kollektivs

3.3.3.2. Größe des Primärtumors

Die Tumorgöße wurde nach vorliegenden pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Untersuchungen



Histogramm 2: Histopathologische pT-Klassifikation

bestimmt und lässt sich somit nach der pT-Klassifikation der UICC einordnen. In die Klasse der T1-Tumoren wurde auch ein Carcinoma in situ (Tis) subsummiert. Die Tumoren mit primär multifokalem Wachstum (Tm, 2 Fälle) wurden der Klasse mit unbekannter Tumogröße (Tx) zugeordnet.

Die Verteilung der Kollektive auf die verschiedenen T-Klassen veranschaulicht Histogramm 2.

3.3.3.3. Axillärer Lymphknotenbefall

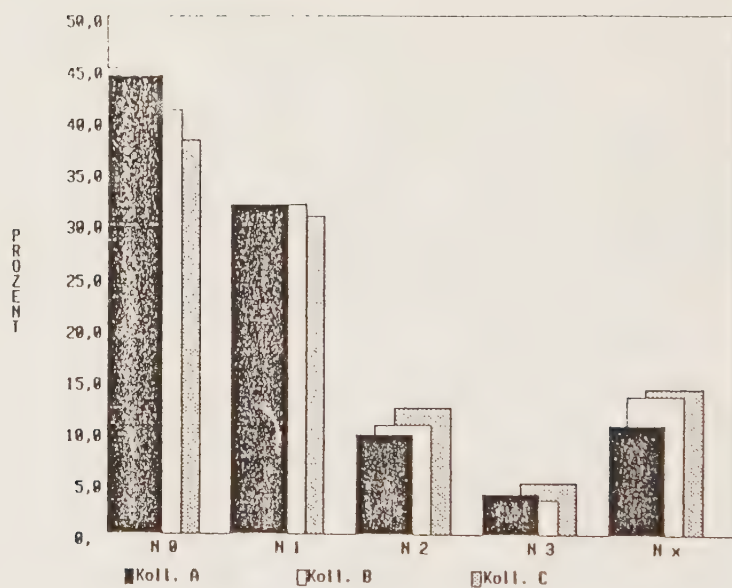
Der axilläre Lymphknotenbefall (Tab. 11) konnte bei den Patientinnen des Kollektivs A in fast 90% der Fälle postoperativ nach dem pathohistologischen Befundbericht bestimmt werden. Der Lymphknotenbefund war mit 49,5 % bzw. 50,5 % etwa gleich häufig negativ wie positiv. Da nur in 9 Fällen Angaben über die Zahl der untersuchten Lymphknoten vorlagen, war eine Erhebung des heute üblichen Lymphknotenstatus (d.h. Zahl der histologisch positiven Lymphknoten bezogen auf die Zahl der - mindestens 10 - histologisch untersuchten Lymphknoten) nicht möglich.

LK-Befall	Fälle	Prozent
N ⁻	46	44,2
N ⁺	47	45,2
Nx	11	10,6

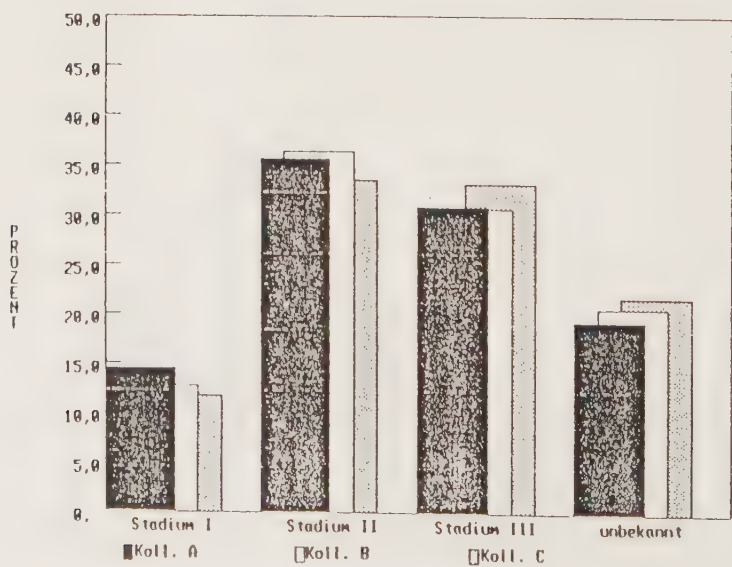
Tab. 11: axillärer Lymphknotenbefall

Zur Häufigkeitsverteilung der Kollektive auf die verschiedenen N-Klassen verweisen wir auf Histogramm 3 (s. nächste Seite).

Ein axillärer Lymphknotenstatus war nur in 9 von 206 Fällen (4,4 %) erhoben worden (Untersuchung von 5-14 Lymphknoten). Bei 8 dieser Patientinnen wurden 1-6 positive Lymphknoten festgestellt.



Histogramm 3: Histopathologische pN-Klassifikation



Histogramm 4: Stadien nach UICC

3.3.3.4. Stadieneinteilung nach UICC

Die TNM-Klassen werden nach UICC zu vier Stadien zusammengefaßt. Die Verteilung unseres Krankengutes zeigen Tab. 12 und Histogramm 4.

Stadium	TNM-Klasse	Kollektiv A		Kollektiv B		Kollektiv C	
		Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
I	T_0N_0	-	-	-	-	-	-
	$T_{is}N_0$	-	-	-	-	-	-
	T_1N_0	15	14,4	19	12,6	24	11,7
Summe		15	14,4	19	12,6	24	11,7
II	T_1N_1	5	4,8	8	5,3	8	3,9
	T_2N_0	20	19,2	30	19,9	38	18,4
	T_2N_1	12	11,6	17	11,2	23	11,2
Summe		37	35,6	55	36,4	69	33,5
III	T_1N_{2-3}	-	-	1	0,7	2	1,0
	T_2N_{2-3}	5	4,8	6	4,0	9	4,3
	T_3N_{0-3}	19	18,3	26	17,2	36	17,5
	T_4N_{0-3}	6	5,8	10	6,6	16	7,8
	T_xN_{2-3}	2	1,9	3	2,0	5	2,4
	T_mN_{2-3}	-	-	-	-	-	-
Summe		32	30,8	46	30,5	68	33,0
Unbekannt	$T_x N_{0-x}$	13	12,5	21	13,9	29	14,1
	$T_m N_{0-x}$	2	1,9	2	1,3	4	1,9
	$T_{0-4}N_x$	5	4,8	8	5,3	12	5,8
Summe		20	19,2	31	20,5	45	21,8
Gesamt		104	100,0	151	100,0	206	100,0

Tab. 12: UICC-Stadien

3.3.3.5. Histopathologie

3.3.3.5.1. Tumorspezifikation

Die Ergebnisse der histologischen Tumorklassifikation in Anlehnung an Bässler (7) zeigt Tab. 13:

Kollektiv			A	B	C
			N %	N %	N %
nicht invasiv	intraductal		2 1,9	2 1,3	2 1,0
	intralobulär		1 1,0	1 0,7	1 0,5
invasiv	duktal		95 91,3	139 92,0	188 91,2
	P/M-(*) Relation	solid	41	69	91
		szirrhös	11	15	25
		medullär	0	0	2
		unbekannt	39	51	65
	histo- pathol.	anaplast.	1	1	1
		spezielle Diff.	3	3	4
	lobulär		0	0	1 0,5
unbekannt	keine Angabe oder nicht klassifizierbar		6 5,8	9 6	14 6,8
Summe			104	151	206

(*) P/M= Parenchym-Mesenchym-Relation

Tab.13 Histopathologie

3.3.3.5.2. Histopathologisches Grading

Die Auswertung des histopathologischen Grading zur Bestimmung des Tumormaligntätsgrades war in über 70 % der Fälle wegen fehlender Angaben nicht möglich. In 4 von 31 Fällen des Kollektivs A (12,9 %) wurde ein Differenzierungsgrad II nach Scarff (94) bestimmt, bei 27 Patientinnen (87,1 %) Grad III (=Entdifferenzierung)(Kollektive B und C 18 % II, 82 % III, bei 70-75 % ohne Angaben).

3.3.3.6. Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus wurde erst seit etwa 1980 routinemäßig untersucht. Bei unserem Krankengut liegen für ca. 12 % der Fälle Bestimmungen des Östrogen-Rezeptors vor und nur für 5 % Untersuchungen des Gestagen-Rezeptors, und zwar meist nicht aus Gewebe des Primärtumors. Unsere Ergebnisse sind in Tab. 14 zusammengefaßt.

Kollektiv		A		B		C	
		N	%	N	%	N	%
Östrogen-Rezeptor	keine Angabe	92	88,5	135	89,4	182	88,3
	positiv	3		5		10	
	negativ	9		11		14	
Gestagen-Rezeptor	keine Angabe	99	95,2	144	95,4	195	94,7
	positiv	2		2		4	
	negativ	3		5		7	

Tab.14 Hormonrezeptorstatus

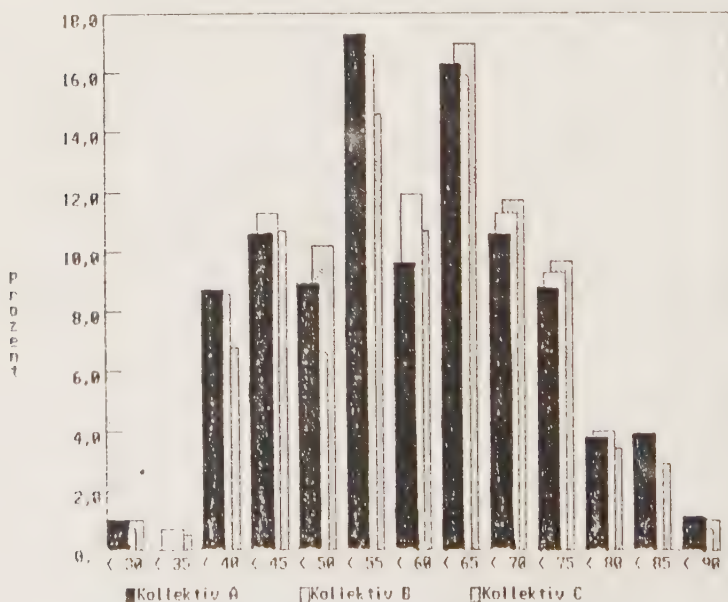
3.3.3.7. CEA

Für den Tumormarker CEA waren in ca. 43% der Fälle keine Angaben ermittelbar. In den Kollektiven A und B (ohne Fernmetastasen) lagen die Werte bei etwa 70 % der Bestimmungen im Normalbereich, im Gesamtkollektiv bei 64 %.

CEA	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
normal	41	69,5	59	68,6	74	63,8
erhöht	18	30,5	27	31,4	42	36,2
Summe	59	100	86	100	116	100
keine Angabe	45		65		90	
Gesamt	104		151		206	

Tab.15: CEA

Als Verlaufsparemeter war dieser immunologische Parameter bei vorliegenden Angaben nicht geeignet. Nur in einzelnen Fällen lagen mehrere Bestimmungen vor.



Histogramm 5: Altersverteilung zur Zeit des ersten Lokalrezidivs

3.4. Das Lokalrezidiv und seine Therapie

3.4.1. Alter beim ersten Lokalrezidiv

Zum Zeitpunkt der Diagnose des ersten Lokalrezidivs waren die Patientinnen des Kollektivs A zwischen 26,5 und 85,5 Jahren alt, der Mittelwert lag bei 57,3 Jahren. Die Altersverteilung zeigt Histogramm 5.

Die Verteilung auf drei Altersklassen in Tabelle 16 zeigt eine Altersverschiebung gegenüber der Verteilung zur Zeit der Operation (Tab. 10) um etwa 7 % zu Gunsten der höheren Altersklassen.

Alter	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
< 45 Jahre	21	20,2	32	21,2	39	18,9
45-55 Jahre	27	26,0	35	23,2	51	24,8
> 55 Jahre	56	53,8	84	55,6	116	56,3
Summe	104		151		206	

Tab. 16: Alter beim ersten Lokalrezidiv

3.4.2. Rezidivfreies Intervall

Das erste lokoregionäre Rezidiv trat nach einem rezidivfreien Intervall von 0,07 bis 21,3 Jahren auf, im Mittel nach 3,7 Jahren. Aus Abb. 9 und Tab. 17 ist zu ersehen, daß sich 50 % der Rezidive nach 2, ca. 75 % nach 5 und knapp 90 % nach 7 Jahren manifestiert haben. Nach 15 Jahren treten nur noch vereinzelt Rezidive auf, das letzte nach 21,3 Jahren.

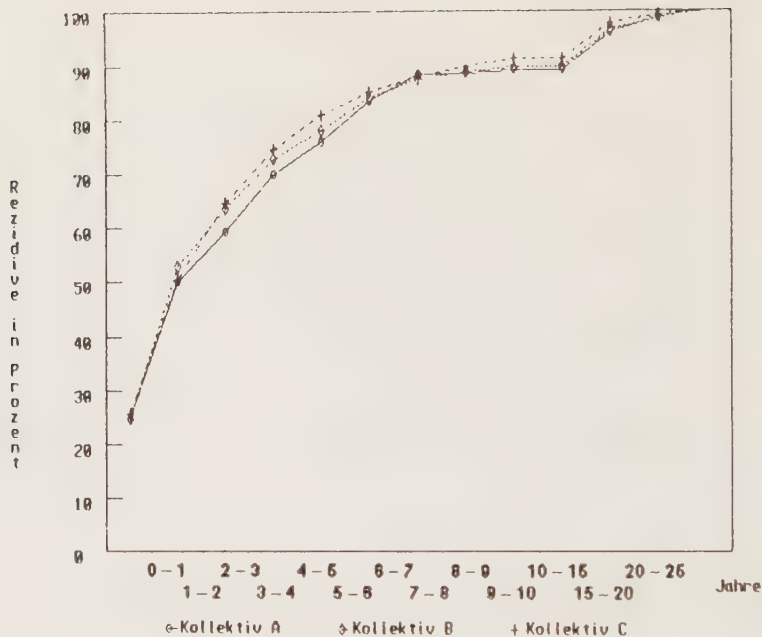


Abb. 9: Kumulative Darstellung der aufgetretenen Lokalrezidive in Prozent

Zeit nach Primärtherapie		A		B		C	
		n	%	n	%	n	%
0-1	Jahre	26	25	37	24,5	53	25,7
1-2	Jahre	26	25	43	28,5	51	24,7
2-3	Jahre	10	9,6	16	10,6	29	14,1
3-4	Jahre	11	10,6	14	9,3	21	10,2
4-5	Jahre	6	5,7	8	5,3	13	6,3
5-6	Jahre	8	7,7	9	6,0	9	4,3
6-7	Jahre	5	4,8	5	3,3	6	2,9
7-8	Jahre	0	0	2	1,3	3	1,5
8-9	Jahre	1	1,0	2	1,3	3	1,5
9-10	Jahre	0	0	0	0	0	0
10-15	Jahre	7	6,7	10	6,6	13	6,3
15-20	Jahre	3	2,9	3	2,0	3	1,5
20-25	Jahre	1	1,0	2	1,3	2	1,0
Summe		104	100	151	100	206	100

Tab. 17 Anzahl der Rezidive pro Jahr nach Primärtherapie

3.4.3. Lage des Lokalrezidivs und betroffene Lokalrezidivregionen

In Kollektiv A war die weitaus häufigste Lokalisation lokoregionärer Rezidive die Brustwand mit 80 Fällen (77,0%). Hier wiederum war in 75 von 80 Fällen der Narbenbereich (mit) betroffen (93,8 %). Die Verteilung der Brustwandrezidive im Einzelnen zeigt Tab. 18.

Lokalisation	Fälle	Prozent
nur Narbenbereich	64	80
Narbe und Feldrand	5	6,2
Narbe und Feldrand und weiterer Thoraxbereich	1	1,4
Narbe und weiterer Thorax	5	6,2
nur Feldrand	3	3,7
nur weiterer Thoraxbereich	2	2,5
Feldrand und weiterer Thorax	0	0
Summe	80	100

Tab. 18 Lokalrezidiv (LR)- Verteilung an der Brustwand

Lage	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
Th	64	61,6	93	61,6	129	62,6
Ax	10	9,6	15	9,9	19	9,2
SCG	12	11,5	17	11,3	23	11,2
MI	0	0	0	0	0	0
Th + Ax	9	8,7	14	9,3	16	7,7
Th + SCG	7	6,7	10	6,6	15	7,3
Th + Ax + SCG	0	0	0	0	2	1,0
Ax + SCG	2	1,9	2	1,3	2	1,0
Summe	104	100	151	100	206	100

Th=Thorax, Ax=Axilla, SCG=Supra
klavikulargrube, MI=Lymphstrang
entlang der A. mammaria interna

Tab. 19 Lokalrezidivlage

In 61,6 % der Fälle des Kollektivs A trat an der Thoraxwand allein ein Rezidiv auf, bei weiteren 8,7 % gleichzeitig am Thorax und in der Axilla und bei 6,7 % am Thorax und in der Supraklavikulargrube. 9,6 % der Rezidive waren nur in der Axilla und 11,5 % nur in der Supraklavikularregion lokalisiert. 82,7 % (86 Fälle) der lokoregionären Rezidive betrafen jeweils nur eine Region, 17,3 % mehrere Regionen gleichzeitig. Im Bereich der parasternalen Lymphknoten trat kein Rezidiv auf. Zur Verteilung der Lokalrezidivlage siehe Tab. 19.

3.4.4. Größe des Lokalrezidivs

Da die Größe einzelner Lokalrezidivknoten retrospektiv meist nicht zu ermitteln war, konnte nur die Gesamtausdehnung des lokoregionären Rezidivs ausgewertet werden. Genauere Angaben über die Rezidivgröße lagen bei ca. 80 % der Fälle vor. Es erfolgten zwei Stratifikationen der Lokalrezidivgröße: neben der von Bedwinek (11) als signifikant nachgewiesenen Größeneinteilung $<$ bzw. >1 cm Lokalrezidivausdehnung wurde mit denselben Rezidiven eine weitere Klassifikation $<$ bzw. >10 cm vorgenommen, da man davon ausging, daß etwa in diesem Bereich die Grenze der Operabilität liegt.

Daraus ergibt sich, daß alle Fälle der Größenklasse <1 cm auch zu der Klasse <10 cm gehören. Ein Teil der Rezidive >1 cm ist in der Gruppe <10 cm, die verbleibenden Fälle in der Gruppe >10 cm enthalten.

Auffallend ist, daß von Kollektiv A jeweils ca. 10 % mehr Fälle der Gruppe kleinerer Lokalrezidive zugeordnet werden konnten gegenüber den Kollektiven B und C. Die Ergebnisse im Einzelnen sind Tab. 20 zu entnehmen.

LR-Größe	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
< 1 cm	29	36,3	30	24,4	41	25,8
> 1 cm	51	63,7	93	75,6	118	74,2
Summe	80	100	123	100	159	100
keine Angabe	24		28		47	
Gesamt	104		151		206	
< 10 cm	65	78,3	84	70,6	108	67,1
> 10 cm	18	21,7	35	29,4	53	32,9
Summe	83	100	119	100	161	100
keine Angabe	21	20,2	32	21,2	45	21,9
Gesamt	104		151		206	

Tab. 20 Größe des Lokalrezidivs

3.4.5. Therapie des Lokalrezidivs

3.4.5.1 Bestrahlung

3.4.5.1.1. Bestrahlungsmodus und Strahlenart

Die Patientinnen des Kollektivs A ohne vorhergehende Radio-
tio (52 = 50 %) erhielten meist eine sogenannte "komplette
Nachbestrahlung", d.h. eine Bestrahlung der Thoraxwand und
der regionären Lymphknoten, wie sie beim primären Mammakar-
zinom in unserem Hause üblich ist (siehe 2.2.2.5.), vor
allem wenn das Rezidiv an der Thoraxwand aufgetreten war. 10
Patientinnen wurden mit schnellen Elektronen bestrahlt (vor-
wiegend Lymphknotenrezidive), zwei mit Kobalt 60 und
Elektronen.

Patientinnen mit Vorbestrahlung (52 = 50 %) bekamen in
einzelnen Fällen ebenfalls eine "komplette Nachbestrahlung",
und zwar wenn eine konventionelle Radiatio vor langer Zeit
vorausgegangen war und ein guter Hautzustand vorlag bzw. in
einem Fall bei insuffizienter vorhergehender Bestrahlung mit
5 Gy Co '60. Überwiegend wurde jedoch bei diesen Patientinnen

Kollektiv Vorbestrahlung		A		B		C	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein
Co 60	n	18	40	24	47	33	59
	%	17,3	38,5	15,9	31,1	16,0	28,6
e ⁻	n	29	10	53	15	76	20
	%	27,9	9,6	35,1	9,9	36,9	9,7
Co 60 und e ⁻	n	4	2	8	3	11	3
	%	3,9	1,9	5,3	2,0	5,3	1,5
Dermopan	n	1	0	1	0	3	1
	%	0,9	0	0,7	0	1,5	0,5
Summe	n	52	52	86	65	124	83
	%	50	50	57	43	59,7	40,3
Gesamt	n	104		151		206	
	%	100		100		100	

Tab. 21: Strahlenart

nur die Region des Lokalrezidivs mit Sicherheitszone bestrahlt, meist mit e⁻, sonst mit Co 60. In 4 Fällen wurden Kobalt- und Elektronenbestrahlung kombiniert angewendet, eine Patientin erhielt eine konventionelle Bestrahlung mit einem Dermopangerät. Tabelle 21 gibt eine Übersicht über den Bestrahlungsmodus der verschiedenen Kollektive.

3.4.5.1.2. Bestrahlungstechnik

Bei der "kompletten Nachbestrahlung" wurde die Thoraxwand mit tangentialen Gegenfeldern bestrahlt. Die Radiatio kleiner Thoraxfelder, der axillären sowie der supraklavikulären Lymphknoten und Brustwand-Elektronen- oder Dermopan-Bestrahlungen erfolgter mittels Stehfeldern.

3.4.5.1.3. Feldgröße und Dosierung

Tab.22 stellt für das Kollektiv A die Gesamtfeldgröße z.T. addierter Einzelfelder der Lokalrezidivgröße gegenüber.

Feldgröße	< 1 cm		> 1 cm		< 10 cm		> 10 cm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 100 cm	6	20,7	20	39,2	24	36,9	1	5,6
100-400 cm	19	65,5	31	60,8	38	58,5	13	72,2
> 400 cm	4	13,8	0	0	3	4,6	4	22,2
Summe	29		51		65		19	
	80				83			
keine Angabe	24				21			
Gesamt	104				104			

Tab. 22: Feldgröße in Korrelation zur Lokalrezidivgröße

Die Patientinnen wurden in Abhängigkeit von der eventuell vorausgegangenen Radiatio mit einer Dosis von 25 bis 67,5 Gy bestrahlt. Die Verteilung auf die einzelnen Dosisklassen zeigt Tab. 23.

Kollektiv Dosis	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
25-40 Gy	18	17,3	28	18,5	44	21,3
41-50 Gy	40	38,5	69	45,7	91	44,2
51-60 Gy	44	42,3	51	33,8	68	33,0
> 60 Gy	2	1,9	3	2,0	3	1,5
Summe	104	100	151	100	206	100

Tab. 23 Bestrahlungsdosis

3.4.5.1.4. Weitere Lokalrezidivtherapie

Genauere Angaben über die sonstige Lokalrezidivtherapie fanden wir für 95 Patientinnen des Kollektivs A (91,3 %). Mit über 65 % wurden die meisten Patientinnen operiert (d.h. nicht Probeexzision !) und "adjuvant" nachbestrahlt. Zwei Drittel der Lokalrezidive wurden nur lokal behandelt, ein Drittel erhielt eine adjuvante systemische (meist Hormon-) Therapie (s. Tab. 24).

Therapie	n	%
<u>1. lokal</u>		
Bestrahlung	1	1,0
Operation und Bestrahlung	62	65,2
<u>2. lokal und systemisch</u>		
Bestrahlung und Hormone	4	4,2
Bestrahlung und Zytostatika	3	3,2
Bestrahlung, Hormone und Zytostatika	2	2,1
Operation, Bestrahlung und Hormone	17	17,9
Operation, Bestr. und Zytostatika	3	3,2
Op, Bestr., Hormone u. Zytostatika	3	3,2
Gesamt 1. u. 2.	95	100
keine Angabe	9	
Summe	104	

Tab. 24 Weitere Therapie des Lokalrezidivs bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen

3.5. Ergebnisse

Analog zu den Arbeiten von Bedwinek (11) und Toonkel (107) wählten wir folgende Merkmale zur Untersuchung auf ihre prognostische Wertigkeit für die Zielkriterien "Überlebenszeit" und "lokaler Erfolg":

1. Alter zur Zeit des Lokalrezidivs
2. Menopausenstatus zur Zeit der Primäroperation
3. Primärtumorgroße (T)
4. Axillärer Lymphknotenstatus (N) bei der Primärtherapie
5. Stadien nach UICC bei der Primärtherapie
6. Rezidivfreies Intervall (Zeit von der Primärtherapie bis zum Auftreten des Lokalrezidivs)
7. Lokalrezidivgröße (< bzw. > 1 cm, < bzw. > 10 cm)
8. Lokalrezidivlage
9. Befall einer /mehrerer Regionen
10. Lokalrezidivdosis

Allgemein ist nur eine Stratifizierung nach solchen Merkmalen sinnvoll, die zu Beginn des Zielkriteriums "Zeit" (hier z.B. die Überlebenszeit ab Diagnose des ersten Lokalrezidivs) bereits vorhanden sind. Das Merkmal "Lokalrezidivdosis" kann hier insofern auch mit einbezogen werden, als man von der Annahme ausgeht, daß zur Zeit des Auftretens, bzw. der Diagnose eines Lokalrezidivs die verschiedenen Dosierungsmöglichkeiten zur strahlentherapeutischen Behandlung gegeben sind.

3.5.1. Ergebnisse bezüglich Überleben

3.5.1.1. Überlebenskurven nach Cutler-Ederer für Kollektiv A

3.5.1.1.1. Alter zur Zeit des ersten Lokalrezidivs und Überleben

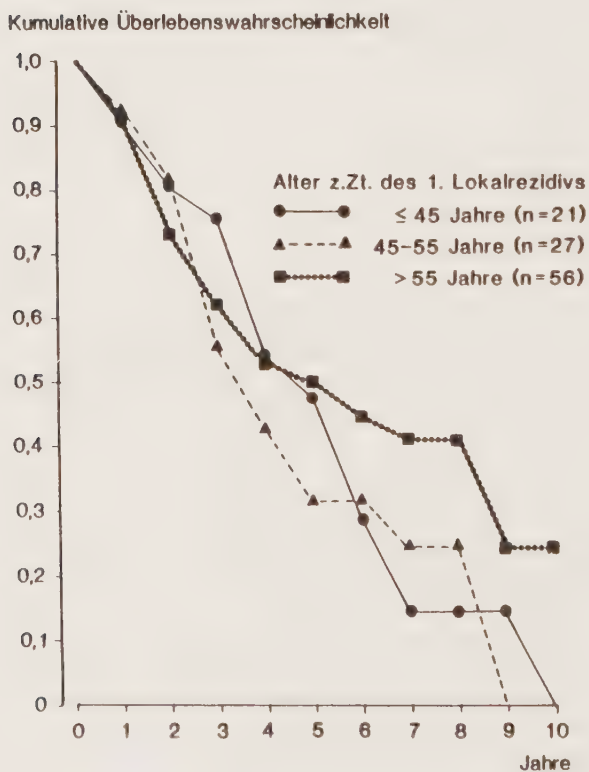


Abb.10: Überlebenskurven nach Alter zur Zeit des 1.Lokalrezidivs (Fälle unter Risiko (FuR) nach 5 Jahren: <45J: 5,0/ 45-55J:5,0/ >55J: 18,5)

3.5.1.1.2. Menopausenstatus zur Zeit der Primärtherapie und Überleben

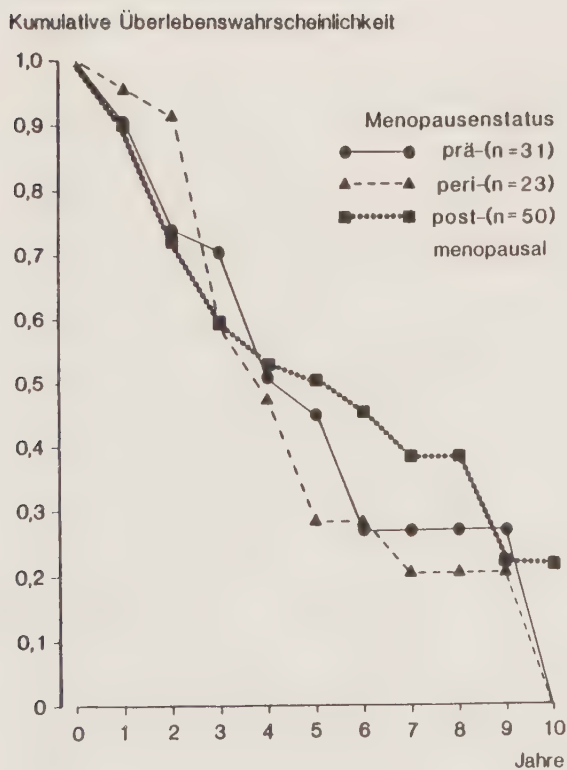


Abb.11: Überlebenskurven nach Menopausenstatus (FuR nach 5 Jahren: prä-:5,0/ peri-:4,0/ postmenopausal:18,5)

3.5.1.1.3. Primärtumorgröße und Überleben

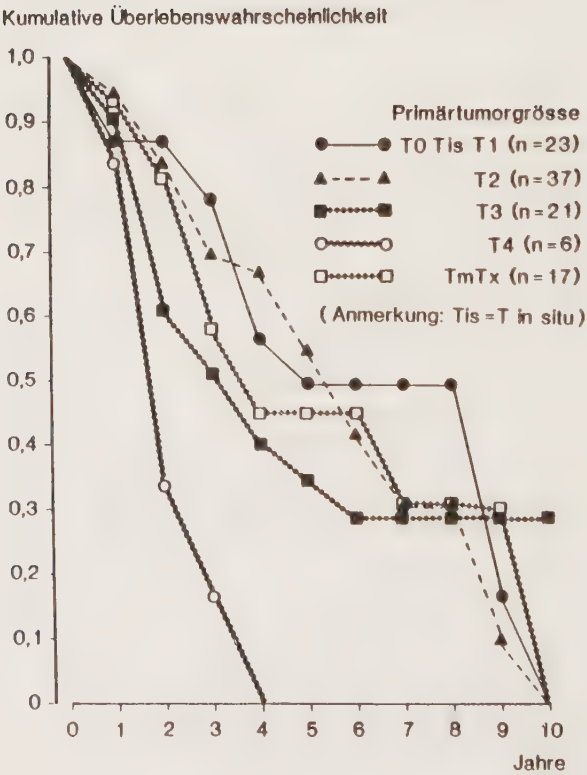


Abb.12: Überlebenskurven nach Primärtumorgröße (FuR nach 5 Jahren: T0TisT1: 6,0/ T2: 12,5/ T3: 6,0/ T4: 0/ TmTx: 4,0)

3.5.1.1.4. Axillärer Lymphknotenbefall und Überleben

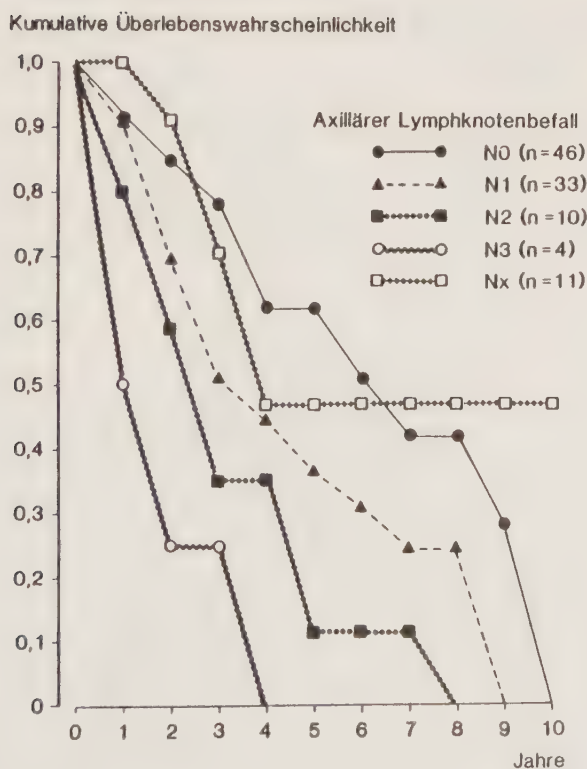


Abb.13: Überlebenskurven nach axillärem Lymphknotenbefall
(FuR nach 5 Jahren: No :17 / N1: 7/ N2: 1/ N3: 0/
Nx: 3,5)

3.5.1.1.5. Stadien nach UICC und Überleben

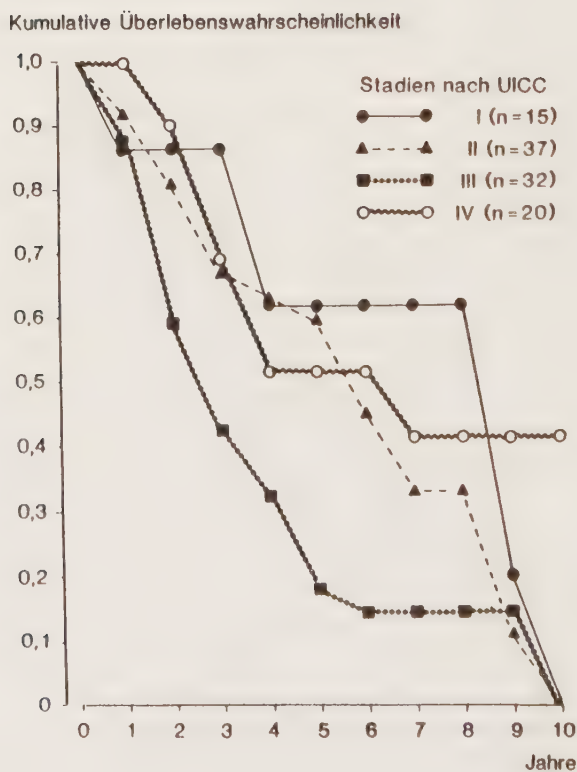


Abb.14: Überlebenskurven nach UICC-Stadien (FuR nach 5 Jahren: I: 5/ II: 12,5/ III: 5/ IV: 6)

3.5.1.1.6. Rezidivfreies Intervall und Überleben

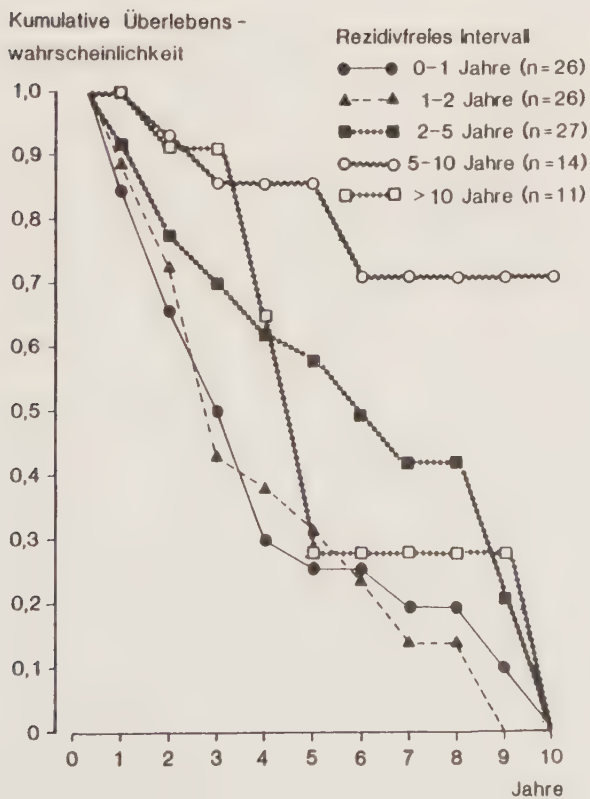


Abb.15: Überlebenskurven nach rezidivfreiem Intervall (FuR nach 5 Jahren: 0-1J: 5/ 1-2J: 4/ 2-5J: 12,5/ 5-10J: 6/ >10J: 1)

3.5.1.1.7. Lokalrezidivgröße und Überleben

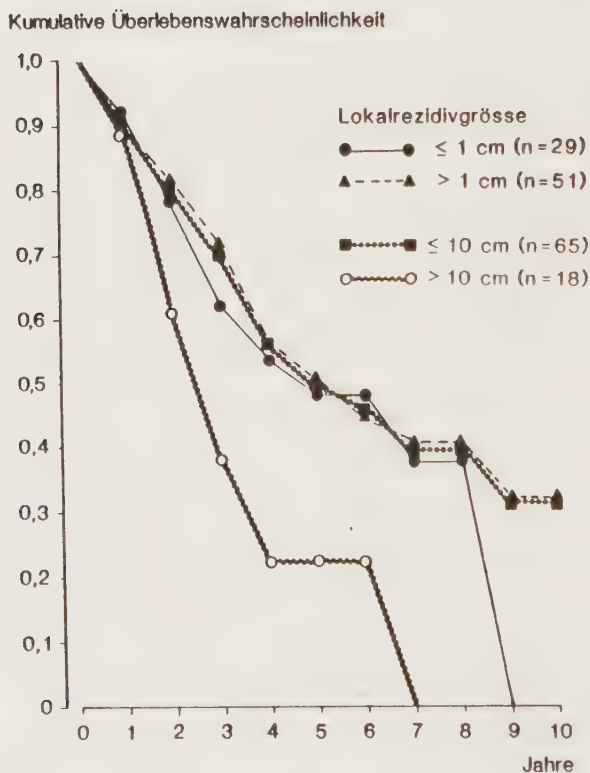


Abb.16: Überlebenskurven nach Lokalrezidivgröße (FuR nach 5 Jahren: <1cm: 7,5/ >1cm: 16/ <10cm: 21/ >10cm: 1,5)

Anm: Alle Fälle der Klasse <1 cm gehören auch zur Klasse <10 cm; ein Teil der Fälle der Klasse >1 cm ist in der Klasse <10 cm enthalten, die verbleibenden Fälle in der Klasse >10 cm.

3.5.1.1.8. Lokalrezidivlage und Überleben

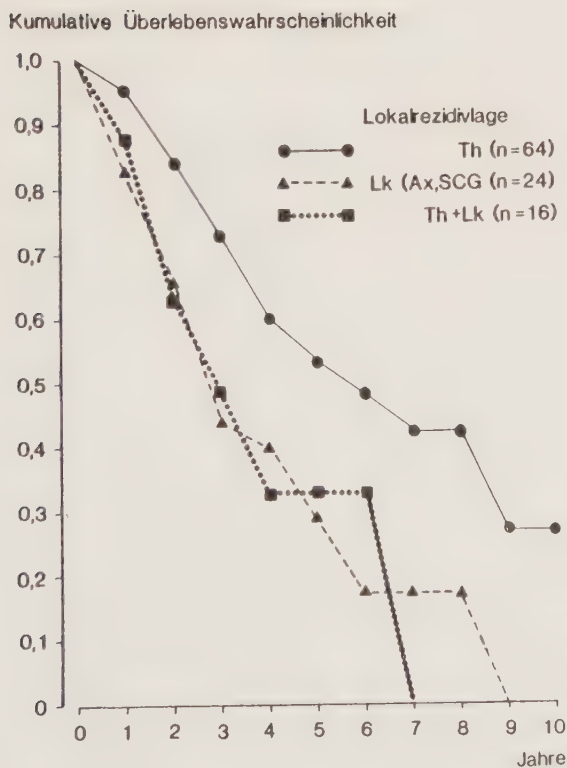


Abb.17: Überlebenskurven nach Lokalrezidivlage (FuR nach 5 Jahren: Th: 22/ Th+Lk: 1,5/ Lk: 5)

3.5.1.1.9. Lokalrezidivbefall einer/mehrerer Regionen und Überleben

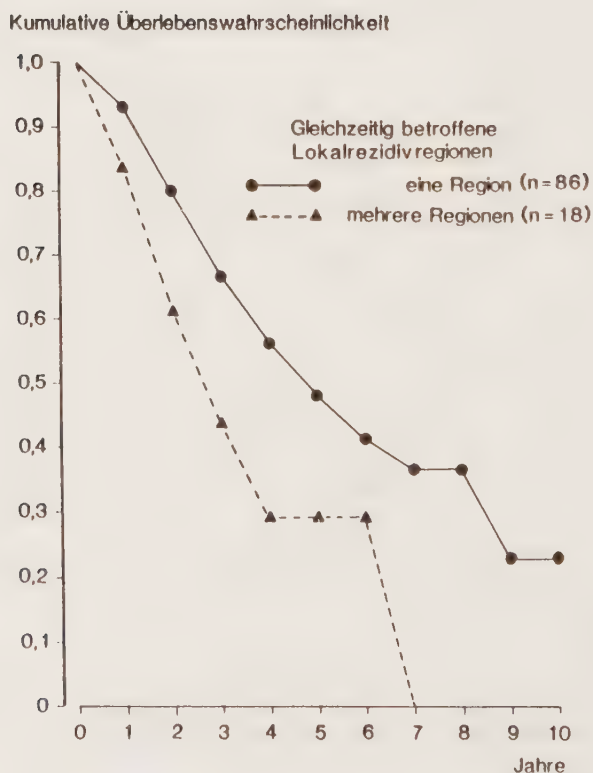


Abb.18: Überlebenskurven nach Befall einer/mehrerer Regionen (FuR nach 5 Jahren: eine Region: 27/ mehrere Regionen: 1,5)

3.5.1.1.10. Lokalrezidivdosis und Überleben

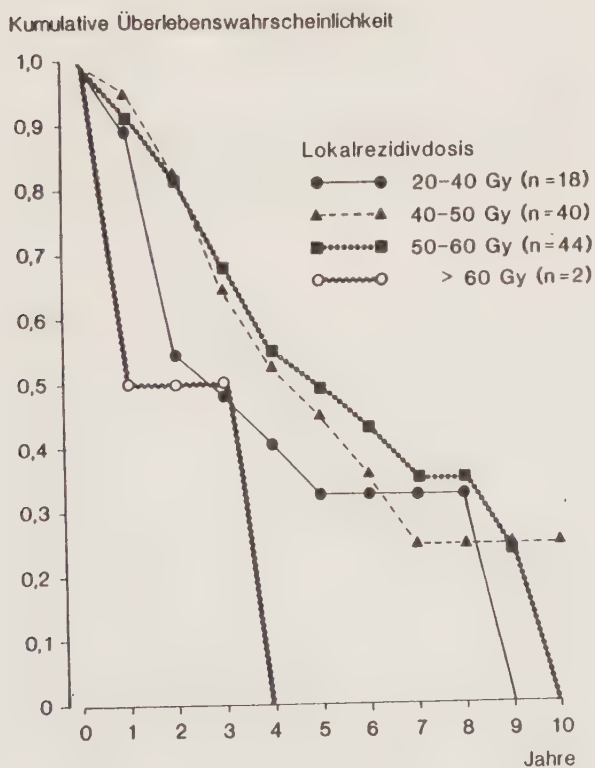


Abb.19: Überlebenskurven nach Lokalrezidivdosis (FuR nach 5 Jahren: 25-40 Gy: 3,5/ 40-50 Gy: 9,5/ 50-60 Gy: 15,5/ >60 Gy:0)

3.5.1.2 Darstellung einiger Überlebenskurven der Kollektive B und C

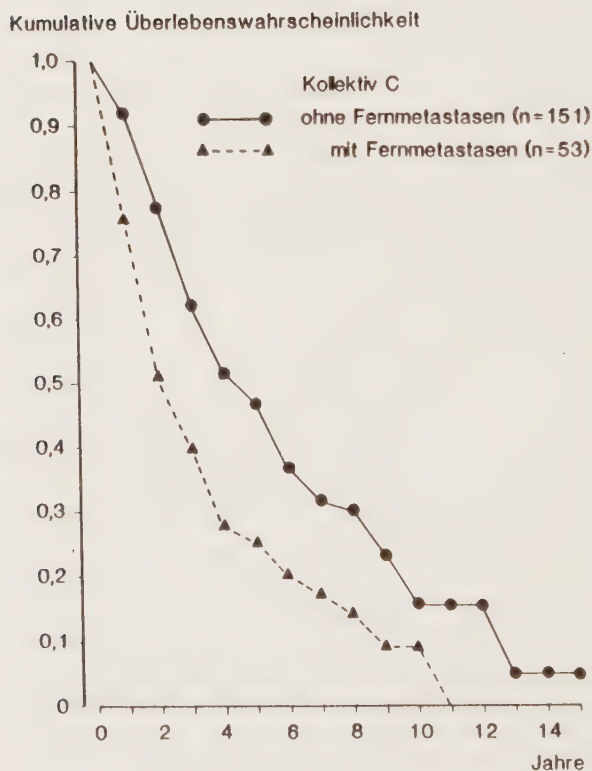


Abb.20: Überlebenskurven des Gesamtkollektivs C (N=206) nach Fernmetastasierung (o.Fern N=151, m.Fern N=53, k.A. N=2/ FuR nach 5 Jahren: o.Fern: 47/ m.Fern: 10): Überlebenszeit ab dem 1.Lokalrezidiv.

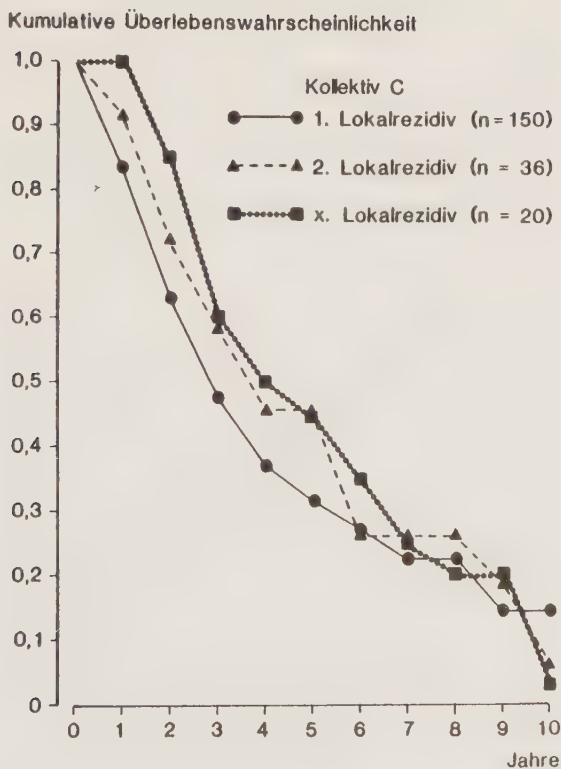


Abb.21: Überlebenskurven des Gesamtkollektivs C (N=206) nach dem jeweils ersten in der Radiologischen Klinik der Universität München behandelten Rezidiv: Überlebenszeit ab dem 1. Lokalrezidiv (FuR nach 5 Jahren: 1.LR: 28,5/ 2.LR: 11,5/ x.LR: 9)

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

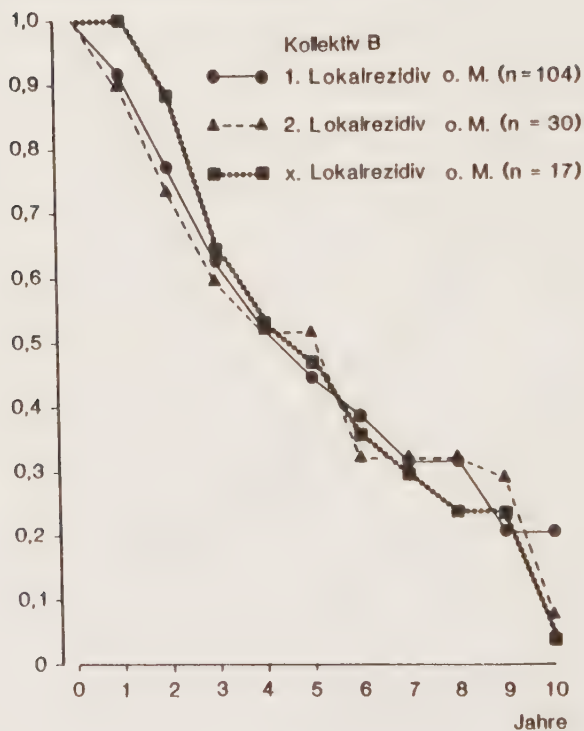


Abb.22: Überlebenskurven des Kollektivs B (n=151) nach dem jeweils ersten in der Radiologischen Klinik der Universität München behandelten Lokalrezidiv: Überlebenszeit ab dem 1. Lokalrezidiv (FuR nach 5 Jahren: 1.LR o.Fern: 28,5/ 2.LR o.Fern: 10,5/ x.LR o.Fern:8)

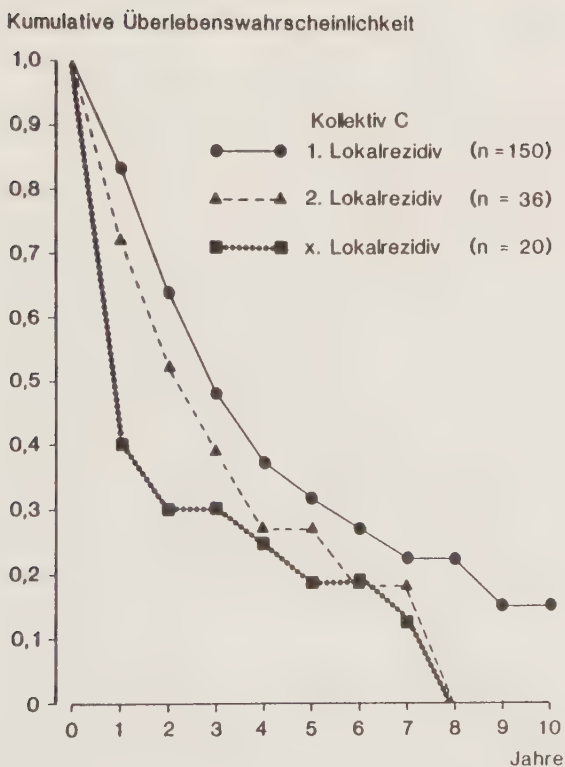


Abb.23: Überlebenskurven des Gesamtkollektivs C (n=206) nach dem jeweils ersten in der Radiologischen Klinik der Universität München behandelten Lokalrezidiv: Überlebenszeit ab dem jeweils ersten in unserem Hause bestrahlten Rezidiv (FuR nach 5 Jahren: 1.LR: 28,5/ 2.LR: 6/ x.LR: 3)

3.5.2. Ergebnisse bezüglich lokalem Erfolg

3.5.2.1. Ansprechraten und lokale Remission

98 der lokoregionären Rezidive sprachen auf die Behandlung - meist in Form einer Operation und adjuvanter Nachbestrahlung - an (94,2 %). In 74 Fällen (71,1 %) konnte eine komplette Remission erzielt werden, d.h. der Tumor war völlig verschwunden. Bei 24 Patientinnen (23,1 %) verkleinerte sich das Rezidiv posttherapeutisch (partielle Remission). Zwei lokoregionäre Rezidive (1,9 %) reagierten nicht auf die Therapie, in 4 Fällen fanden wir keine Angaben zur Tumorreaktion - zusammengefaßt eine Versagerquote ("failure rate", 24) von 5,8 %. Als Beginn der Remission wurde der Zeitpunkt einer ersten erkennbaren Tumorverkleinerung festgesetzt; die lokale Remission endet bei ersten Zeichen einer Karzinomreaktivierung oder am Stich- bzw. Todestag. Bei einer operativen vollständigen Rezidiventfernung kann man also sofort von einer kompletten Remission sprechen. Mit einer deutlichen Tumorreaktion auf eine Strahlentherapie ist je nach Rezidivgröße etwa 6 Wochen nach Beginn der Radiatio zu rechnen, also zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach Abschluß der Behandlung. Das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf eine Hormon- oder Chemotherapie läßt sich meist erst nach ca. 3 Monaten beurteilen.

3.5.2.2. Lokale Erfolgsraten

Eine Reihe von Patientinnen konnte nach ihrer Behandlung in unserer Radiologischen Klinik von uns nicht kontinuierlich weiter beobachtet werden; so läßt sich für einige Patientinnen nicht ausschließen, daß ein erneutes Rezidiv durch sonstige Maßnahmen lokal geheilt wurde, ohne daß uns dies zum Ende des Beobachtungszeitraumes bekannt wurde. Daher konnten wir für die Beobachtung des lokalen Erfolges keine Zeitkurven nach Cutler-Ederer erstellen, sondern mußten uns auf den Status am Ende des Nachbeobachtungszeitraums beschränken. Um dennoch die Dauer des Zeitraumes bis zum abschließenden Status mit zu berücksichtigen, erstellten wir

die Erfolgsziffern für die jeweilige mediane Beobachtungszeit. Die nachfolgende Tabelle 25 gibt eine Übersicht über die Medianwerte der analysierten Merkmale. Die vollständige tabellarische Darstellung der lokalen Erfolgsraten findet sich im Anhang (6.).

Patientengut	Beob.- zeit Jahre	Fälle n	lokaler Erfolg (%)		
			ja	nein	keine Angabe
Kollektiv A	3,4	52	70	20,8	9,2
Alter <45 J	3,9	10,5	88,6	10,5	0,9
45-55J	3,2	13,5	64,5	14,8	20,7
> 55 J	3,3	28	66,8	26,8	6,4
Meno- prä	3,5	15,5	71	19,3	9,7
pausen- peri	3	11	63,6	18,2	18,2
Status post	3,5	25	70	24	6
T ₀ T _{is} T ₁	3,6	11,5	73,9	11,3	14,8
T ₂	4	18	61,1	27,8	11,1
T ₃	3	10	80	20	0
T ₄	1,7	3	53,3	13,3	33,4
T _x	3,3	8,5	67,1	23,5	9,4
N ₀	3,8	23	70,9	23,9	5,2
N ₁	3	16	68,7	18,8	12,5
N ₂	2	5	20	80	0
N ₃	2	2	100	0	0
N _x	3,3	5,5	72,7	0	27,3
UICC I	3,8	7,5	78	16	4
UICC II	3,7	18,5	60,6	23,2	16,2
UICC III	2,4	16	66,2	26,3	7,5
UICC IV	3,7	10	73	20	7

Tab. 25: Medianwerte der lokalen Erfolgsraten (Forts. folgt)

Patientengut	Beob.- zeit Jahre	Fälle n	lokaler Erfolg (%)		
			ja	nein	keine Angabe
rez.-freies Intervall					
0-1 J	3	13	53,8	30,8	15,4
>1-2 J	2,6	13	66,9	14,6	18,5
>2-5 J	5,1	13,5	78,5	21,5	0
>5-10 J	4,5	7	85,7	14,3	0
>10 J	3,6	5,5	49,1	43,6	7,3
LR-Größe					
< 1 cm	3	14	64,3	21,4	14,3
> 1 cm	3,8	25,5	78,8	12,6	8,6
<10 cm	3,9	32,5	76,9	12,6	10,5
>10 cm	2,4	9	64,4	35,6	0
LR-Lage					
Thorax	3,7	32	70,3	18,8	10,9
Th + LK	2,7	8	71,2	28,8	0
LK	2,6	12	71,7	20	8,3
Regionen					
eine	3,6	43	70,2	20,2	9,6
mehrere	2,5	9	66,7	33,3	0
LR-Dosis					
25-40 Gy	2	9	66,7	22,2	11,1
41-50 Gy	3,5	20	67,5	20	12,5
51-60 Gy	3,8	22	75	22,7	2,3
>60 Gy	1,5	1	100	0	0

Tab 25: Medianwerte der lokalen Erfolgsraten

3.5.2.3. Weitere Lokalrezidivtherapie und lokaler Erfolg

Therapie	Beob. zeit Jahre	lokaler Erfolg			Summe	
		ja n	nein n	keine Ang. n	Zeile n %	
Rad	0,5	0	0,5	0	0,5	1
OP + R	4,3	23	7	1	31	65,2
R + H	1,5	1	1	0	2	4,2
R + Z	1,3	0	1,5	0	1,5	3,2
R + H + Z	2	0	1	0	1	2,1
OP + R + H	2,8	6,5	1	1	8,5	17,9
OP + R + Z	1,3	0	1,5	0	1,5	3,2
OP + R + H + Z	2,3	0,75	0,75	0	1,5	3,2
Summe Spalte n		31,25	14,25	2	47,5	100
%		65,8	30	4,2	100	

Tab.26: Medianwerte für lokalen Erfolg in Abhängigkeit von der Therapiekombination

Von den Patientinnen, deren Lokalrezidiv operiert und nachbestrahlt wurde (62 = 65,3 %), hatten 73,9 % nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren lokalen Erfolg zu verzeichnen. In der Gruppe der operierten, nachbestrahlten und hormontherapierten Patientinnen (17 = 17,9 %) waren es 76,4 % bei nur 2,8 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit. Die Ergebnisse der übrigen Behandlungskollektive sind wegen der geringen Fallzahl wenig aussagekräftig (siehe Tab. 26).

3.5.2.4. Re-Rezidive

Im Beobachtungszeitraum sind uns 43 erneute Rezidive bekannt (41,3 %); davon rezidierten 20 (46,5 %) einmal, 23 (53,5%) mehrmals. In 26 Fällen (60,5 %) lag das neuerliche lokoregionäre Rezidiv im Bestrahlungsfeld ("Rerelurrence", Bedwinek, 10), in 8 Fällen (18,6 %) am Feldrand ("second recurrence", Bedwinek, 10), 9 (20,9 %) betrafen Feld und Feldrand.

3.5.3. Ergebnisse statistischer Analysen

3.5.3.1. Analysen potentiell prognostisch bedeutsamer Faktoren für den lokalen Erfolg

3.5.3.1.1. Abhängigkeit der einzelnen Prognosefaktoren vom lokalen Erfolg

Die Abhängigkeit der einzelnen Prognosefaktoren vom Zielkriterium "lokaler Erfolg" wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft.

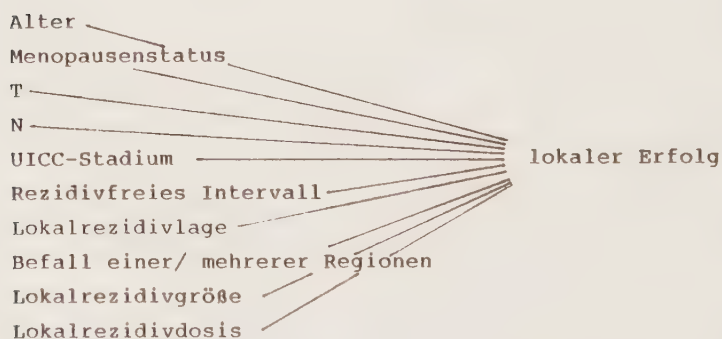


Abb. 27: Prognosekriterien für lokalen Erfolg

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen lokalem Erfolg und einem der unter der Annahme prognostischer Bedeutsamkeit geprüften Merkmale (s.Abb.27) nachgewiesen werden (Signifikanzniveau 5 %).

3.5.3.1.2. Abhängigkeit der Merkmale untereinander

Die Analyse der Korrelation der einzelnen Faktoren untereinander erfolgte ebenfalls mittels Chi-Quadrat-Test. Die Tumormerkmale T und N zeigen eine statistisch auffällige Abhängigkeit vom Tumorstadium nach UICC. Auch zwischen Alter und Menopausenstatus besteht eine solche Abhängigkeit. Von der Lokalrezidivgröße weist der Befall einer bzw. mehrerer Lokalrezidivregionen gleichzeitig eine statistisch

auffällige Abhängigkeit auf, nicht hingegen die Lokalrezidivlage nach Thorax / Axilla / Supraklavikulargrube/ Mammaria interna (Signifikanzniveau 5 %). Abbildung 28 veranschaulicht die Korrelation der Prognosekriterien untereinander.

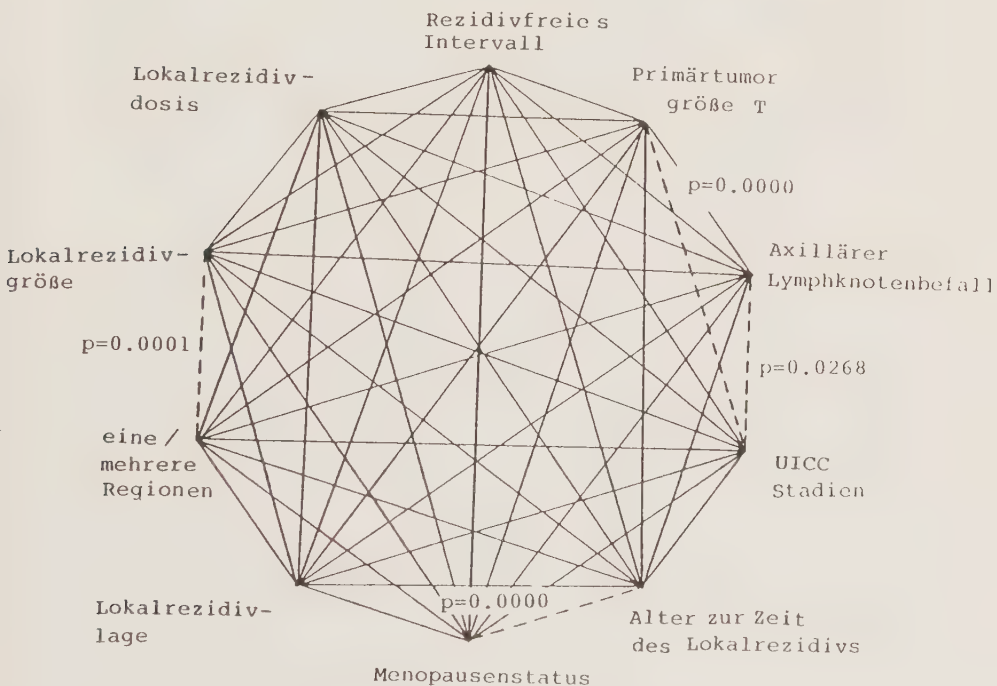


Abb.28: Abhängigkeit der Prognosefaktoren untereinander

3.5.3.1.3. Multivariate Analyse bezüglich lokalem Erfolg

Die multivariate Analyse in Bezug auf das Zielkriterium "lokaler Erfolg" wurde mit Hilfe des logistischen Modells vorgenommen. Die Auswahl der Merkmale erfolgte nach folgenden Kriterien:

Von den allgemeinen Patientencharakteristika wurde der Menopausenstatus in die Untersuchung aufgenommen, weil dieses Kriterium nicht nur prognostisch von Bedeutung, sondern auch gegebenenfalls therapeutisch modifizierbar ist (Ovarektomie, Menolyse). Von den Merkmalen, die die Ausdehnung des Primärtumors beschreiben, wurde der axilläre Lymphknotenstatus als nach den meisten Autoren wesentlichster Faktor für die Prognose in die Analyse einbezogen. Die das Lokalrezidiv betreffenden Merkmale (Lokalrezidivlage, -größe, rezidivfreies Intervall und Bestrahlungsdosis des Lokalrezidivs) fanden alle Eingang in die Untersuchung.

33 der 104 Patientinnen gingen wegen unvollständiger Angaben nicht in diese Analyse ein, erfaßt wurden also 71 Fälle.

Die Prognoseformel lautet:

$$P_{\text{erf}} = 1/(1+\exp(\text{const}+k_1 \cdot v_1+k_2 \cdot v_2+\dots+k_n \cdot v_n))$$

P_{erf} : Wahrscheinlichkeit des lokalen Erfolgs

const : Konstante

K_{1-n} : Gewicht des Merkmals

v_{1-n} : Kode der Merkmalsausprägung

Nach der multivariaten Analyse hat keines der geprüften Merkmale signifikante prognostische Bedeutung für den lokalen Erfolg.

3.5.3.2. Analyse potentiell prognostisch bedeutsamer Faktoren für das Überleben

3.5.3.2.1. Einfluß der einzelnen Prognosefaktoren auf die Überlebenszeit

Mit Hilfe des BMDP-Programms konnten Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode (66) erstellt werden. Zum Vergleich der nach den potentiell prognostisch bedeutsamen Faktoren stratifizierten Überlebenskurven wurde der Logrank-Test angewendet.

Für folgende Merkmale ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede der Überlebenskurven ($p < 0,05$):

- N (s. Abb. 13)
- Lokalrezidivlage (s. Abb. 17)
- Lokalrezidivgröße größer bzw. kleiner 10 cm (s. Abb. 16)
- Befall einer / mehrerer Regionen (s. Abb. 18)
- Rezidivfreies Intervall (s. Abb. 15)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede wiesen die Überlebenskurven auf bei den Faktoren:

- Menopausenstatus (s. Abb. 11)
- Lokalrezidivgröße größer bzw. kleiner 1 cm (s. Abb. 16)
- Lokalrezidivdosis (s. Abb. 19)

3.5.3.2.2. Multivariate Analyse bezüglich Überleben

Die gleichen Merkmale wurden mit dem Cox-Modell auf ihre prognostische Wertigkeit unter Berücksichtigung ihres simultanen Einflusses auf das Zielkriterium "Überlebenszeit ab dem 1. Lokalrezidiv" geprüft. Von den 104 Patientinnen wurden 23 ausgeschlossen, weil sie bei einem oder mehreren untersuchten Kriterien keine Angaben hatten (Rest: $n=81$). Mit folgender Prognoseformel wurde die prognostische Wertigkeit der verschiedenen Faktoren mathematisch quantifiziert:

$$T_e = \exp(-(const + k_1 \cdot v_1 + k_2 \cdot v_2 + \dots + k_n \cdot v_n))$$

T_e : zu erwartende Lebenszeit in Jahren

const : Konstante

k_{1-n} : Gewicht des Merkmals (Quotient aus Koeffizient und Standardabweichung)

v_{1-n} : Kode der Merkmalsausprägung (binär)

Von prognostischer Bedeutung bei multivariater Analyse nach dem Cox-Modell erwiesen sich in absteigender Reihenfolge nach ihrem Quotienten aus Koeffizient und Standardabweichung (Signifikanzniveau : Quotient $> 1,96$, das entspricht $p < 0,05$):

1. Rezidivfreies Intervall (s. Abb. 15)
2. Lokalrezidivlage Thorax (s. Abb. 17)
3. N (s. Abb. 13)

3.5.3.2.3. Vergleich der Überlebenskurven einiger weiterer Kollektive

Darüberhinaus wurden mittels des Log-rank-Tests die Überlebenszeiten für alle Patientinnen des Krankengutes (n=206) ab ihrem jeweils ersten Lokalrezidiv gegenüber den Überlebenszeiten ab dem bei uns erstmals in Behandlung stehenden Lokalrezidiv zwischen 1976 und 1981 (erstes, zweites oder folgendes Rezidiv der Patientin) vergleichend untersucht. Die Überlebenskurven der verschiedenen Kollektive ab ihrem jeweils ersten Lokalrezidiv zeigten keine signifikanten Unterschiede (s. Abb. 21). Bei den Überlebenszeiten, die ab dem jeweils ersten von uns behandelten Lokalrezidiv berechnet wurden, fanden wir statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenskurven der verschiedenen Gruppen ($p < 0,05$, Abb. 23).

3.5.4. Komplikationen der Strahlentherapie

Bei 72 der 104 Patientinnen traten insgesamt 104 Komplikationen auf. Tab. 29. veranschaulicht die Komplikationsraten bei verschiedener Bestrahlungsdosierung. Mit steigender Dosis steigt auch die Komplikationsrate: Schwere Hautulcerationen beobachteten wir in 5 Fällen. Nach den Hautschäden ist das Armödem mit 24 % die häufigste Komplikation. Sie trat in 10 Fällen nach Lymphknotenrezidiven im supraklavikulären Bereich auf, 9 mal bei Narbenrezidiven (Primärschädigung?), 4 mal bei Axillalymphknotenrezidiven. Die Lokalrezidivoperation bestand 5 mal aus einer P.E., 10 mal aus einer Exzision, 3 mal aus einer Axillausräumung (zu 7 Fällen keine Angabe). In allen Fällen war primär operiert worden (10 radikal, 10 modifiziert radikal,

2 einfach, 3 k.A.), in 17 Fällen mit Radiatio. Zu Bewegungseinschränkungen des Armes mit Beschwerden kam es in 11 Fällen (10,6 %): 6 mal nach Rezidiven der supraklavikulären Lymphknoten, 4 mal nach Narbenrezidiven, 1 mal nach Lymphknotenrezidiven im supraklavikulären und axillären Bereich. Das Lokalrezidiv dieser Patientinnen wurde zwei mal mittels P.E. operiert, 3 mal exzidiert, in einem Fall wurde die Axilla ausgeräumt (5 mal keine Angabe). Auch diese Patientinnen waren primär alle operiert worden (5 radikal, 3 modifiziert radikal), 9 zusätzlich bestrahlt.

An weiteren Komplikationen trat je eine pleuroperikardiale Reizung, ein Pleuraerguß, eine Perikarditis mit Kardiomyopathie, eine Rekurrensparese und ein Sudek-Syndrom auf - alle bei einer Bestrahlungsdosis von ca. 50 Gy Herddosis.

Komplikation	25-40 Gy	40-50 Gy	50-60 Gy	Summe	
	n	n	n	n	%
Hautschäden	9	19	17	45	43,3
Radioosteonekrose	2	2	6	10	9,6
Strahlenpneumonitis/ -fibrose (mit Beschw.)	2	5	1	8	7,7
Armödem (mit Beschw.)	7	7	11	25	24
Bewegungseinschränkung des Armes (mit Beschw.)	4	2	5	11	10,6
andere	-	1	4	5	4,8
Summe	n 24 % 23,1	36 34,6	44 42,3	104 100	100

Tab. 29 : Komplikationen der Strahlentherapie des Lokalrezidivs

3.5.5. Krankheitsverlauf

3.5.5.1. Fernmetastasierung und Überleben

Bei 64 der 104 Patientinnen (61,5 %) entwickelten sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (Median 3,4 Jahre) nach 0-7 Jahren Fernmetastasen; bei 35 Patientinnen (33,7 %) blieb das Lokalrezidiv die einzige Tumormanifestation, in 5 Fällen fanden wir keine Angaben zur weiteren Tumorprogression. Die Fernmetastasen traten bei 25 der 64 Patientinnen (39,1 %) im ersten Jahr nach der Lokalrezidivdiagnose auf, bis zum Ende des 2. Jahres zeigten sich 44 (68,8 %), bis zum Ende des 3. Jahres 53 (82,9 %) und bis zum Ende des 4. Jahres über 90 % der Fernmetastasen. Abb.29 veranschaulicht die Rate neu aufgetretener Fernmetastasen des Kollektivs A in Prozent und Jahren.

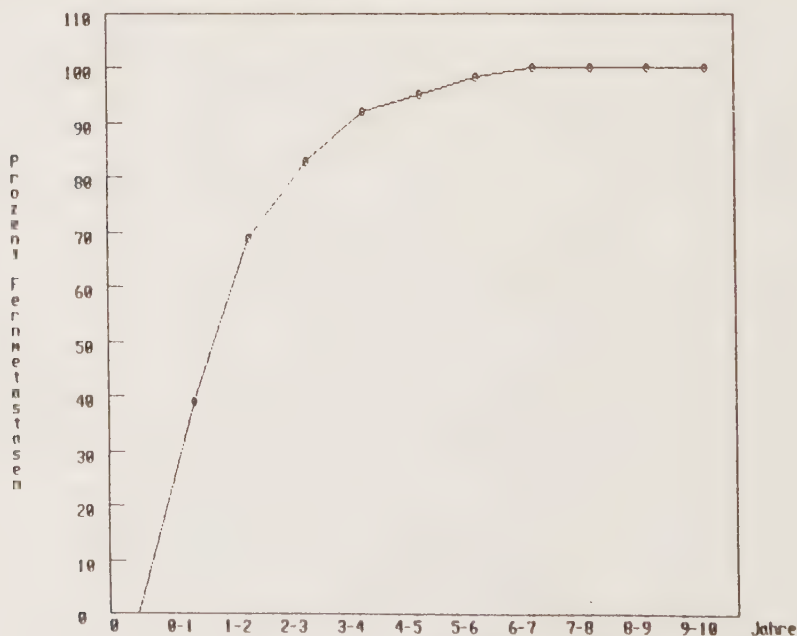


Abb 29: Kumulative Darstellung der neuauftretenden Fernmetastasen des Kollektivs A nach Lokalrezidivdiagnose in Prozent

Von den 64 Patientinnen, bei denen eine Fernmetastasierung eingetreten war, verstarben 51 (79,7 %) im Beobachtungszeitraum. Die Todesursache war in 41 Fällen (80,4%) das Karzinom, in 5 Fällen andere, nicht tumorbedingte Faktoren (Alkoholabusus, blutendes Ulcus duodeni, Embolie, Pneumothorax), in 5 Fällen fanden sich keine Angaben zur Todesursache. 13 Patientinnen (20,3 %) überlebten 2 bis 8 Jahre (Mittelwert 4,5 J) innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

28 der 35 Patientinnen ohne weitere Tumormanifestation schieden lebend am Ende der Beobachtungszeit aus der Studie aus (80 %). Alle 28 überlebten 2 Jahre, 16 (57,1 %) 5 Jahre bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren. 4 Patientinnen verstarben an ihrem Lokalrezidiv, 3 an anderen Ursachen.

Des weiteren gingen wir anhand einiger ausgewählter, fakultativ prognostisch bedeutsamer Faktoren der Frage nach, ob die Fernmetastasierungsrate eine deutliche Abhängigkeit von einem oder mehreren dieser Parameter aufweist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 zusammengefaßt.

3.5.5.2. Bedeutung des Lokalrezidivs für die Prognose in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

In 31 von 35 Fällen ohne weitere Tumormanifestation bis zum Ende der Studie (88,6 %) konnte das Lokalrezidiv bei 6 nachweislich in der Zwischenzeit aufgetretenen Rerezidiven am Stich-/Todestag beherrscht werden. Die 4 Patientinnen, deren Lokalrezidiv nicht unter Kontrolle behalten werden konnte, starben an diesem Lokalrezidiv (zum Vergleich Marshall (76): 1 von 57).

35 von 64 Fällen (54,7 %) mit inzwischen nachweisbaren Fernmetastasen wurden am Stich-/Todestag mit lokalem Erfolg abgeschlossen (bei 5 zwischenzeitlichen Rerezidiven).

Merkmal	Fernmetastasen						Summe	
	nein		ja		keine Ang.			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Menopausenstatus								
prä	9	8,7	20	19,2	2	1,9	31	29,8
peri	6	5,8	17	16,3	0	0	23	22,1
post	20	19,2	27	26	3	2,9	50	48,1
Ax. LK-Status								
N ₀	21	20,2	24	23,0	1	1,0	46	44,2
N ₁	3	2,9	29	27,8	1	1,0	33	31,7
N ₂	3	2,9	5	4,8	2	2,9	10	9,6
N ₃	1	1,0	3	2,9	0	0	4	3,9
Nx	7	6,7	3	2,9	1	1,0	11	10,6
Bestrahlungsdosis								
25-40 Gy	6	5,8	10	9,6	2	1,9	18	17,3
41-50 Gy	12	11,6	28	26,9	0	0	40	38,5
51-60 Gy	17	16,3	25	24,0	2	1,9	44	42,2
> 60 Gy	0	0	1	1,0	1	1,0	2	2,0
Weitere LR-Therapie								
Bestrahlung	1	1,0	0	0	0	0	1	1
OP+Bestrahlung	23	22,1	38	36,5	1	1,0	62	59,6
Bestr + Hormone	0	0	3	2,9	1	1,0	4	3,8
Bestr + Zytostase	0	0	3	2,9	0	0	3	2,9
Bestr+Horm+Zyt	1	1,0	1	1,0	0	0	2	1,9
OP+Bestr+Hormone	5	4,8	9	8,7	3	2,9	17	16,3
OP+Bestr+Zytostase	0	0	3	2,9	0	0	3	2,9
OP+Bestr+Horm+Zyt	1	1,0	2	1,9	0	0	3	2,9
keine Angabe	4	3,9	5	4,8	0	0	9	8,7
Summe	35	33,7	64	61,5	5	4,8	104	100

Tab.30: Rate der neu aufgetretenen Fernmetastasen in Abhängigkeit von ausgewählten fakultativ prognostisch relevanten Faktoren

4. Diskussion

4.1. Häufigkeitsverteilung der prognostischen Parameter

Die Auswertung der vorliegenden Krankenunterlagen umfaßte folgende prognostische Faktoren: Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße (T), Axillärer Lymphknotenbefall (N), Tumorklassifikation (UICC), Tumorlokalisation, histologische Tumorklassifikation, histopathologisches Grading, Hormonrezeptorstatus, CEA, rezidivfreies Intervall, Lokalrezidivlage, Lokalrezidivgröße, Befall einer/mehrerer Regionen und Lokalrezidivdosis. Die unspezifischen Tumorparameter histopathologisches Grading, Hormonrezeptorstatus und CEA sowie die Quadrantenlokalisation des Primärtumors waren im Untersuchungszeitraum (1975 mit 1981) nur bei einem Teil der Patientinnen analysiert worden, die histopathologische Tumorklassifikation wurde oft zu unspezifisch, nicht einheitlich oder unzureichend dokumentiert, sodaß diese Faktoren nicht in eine Auswertung mit einbezogen werden konnten. Im Folgenden soll die Häufigkeitsverteilung auf die Untergruppen der verbleibenden Prognosefaktoren kurz diskutiert und gegebenenfalls Angaben aus der Literatur gegenübergestellt werden.

4.1.1. Alter zur Zeit des ersten Lokalrezidivs

Die Altersverteilung unseres Patientengutes zeigte die typische, in der Literatur häufig beschriebene (z.B. Frommhold, 46) zweigipflige Kurve mit dem Maximum bei 51-55 und einem zweiten Gipfel bei 61-65 Jahren (s.Histogramm 5).

4.1.2. Menopausenstatus

Fast die Hälfte der Primärtumoren trat postmenopausal auf (47,1 %), 29,8 % prä- und 23,1 % perimenopausal. Zur Zeit des ersten Lokalrezidivs waren 20,2 % der Patientinnen prä-, 26 % peri- und 53,8 % postmenopausal.

Da das Erkrankungsrisiko am Mamma-Ca allgemein mit zunehmendem Alter ansteigt, ist ein hoher Prozentsatz älterer und

somit postmenopausaler Patientinnen zu erwarten. Die Ergebnisse unserer Studie erlauben allerdings keine Aussage über die Inzidenz lokoregionärer Rezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus zur Zeit der Primäroperation.

4.1.3. Ausdehnung des Primärtumors (T,N, UICC)

Als der wesentlichste Faktor bezüglich der lokalen Tumorausdehnung und als ein Hauptkriterium für die lokale und die Überlebensprognose gilt heute der axilläre Lymphknotenbefall. Da manche Autoren jedoch schon der Größe des Primärtumors allein wesentliche prognostische Bedeutung zumessen, die meisten wiederum beide Faktoren in Tumorstadien zusammengefaßt untersuchen und beurteilen (8,11,35,57,82,100,107) haben wir alle drei Faktoren analysiert und ausgewertet. Wir können anhand unserer Untersuchungen beim Auftreten eines lokoregionären Rezidivs eine Aussage über die prozentuale Häufigkeit und Verteilung der T-/ N-/ bzw UICC- Stadien des Primärtumors der Patientin machen. Nach den Angaben in der Literatur (37,49,102) steigt die Inzidenz lokoregionärer Rezidive mit zunehmender Ausdehnung des Primärtumors. In unserem Krankengut lagen hingegen mit 35,6 % am häufigsten T₂-Tumoren vor; 22,1 % waren T₀/T_{is}/T₁, 20,2% T₃-Tumoren und nur 5,8 % (6 Fälle) T₄-Tumoren (T_x = 16,4 %)(s.Histogr. 2). Der axilläre Lymphknotenbefall war mit ca. 45 % etwa genauso häufig negativ wie positiv, 10,5 % konnten nicht ermittelt werden (N_x). 54,2 % N₀-Tumoren standen 31,7 % N₁-, 9,6 % N₂- und 3,8 % N₃-Tumoren gegenüber (s.Histogramm 3).

Klassifiziert nach UICC-Stadien lagen am häufigsten die Stadien II (35,6 %) und III (30,8 %) vor, nur 14,4% der Patientinnen ließen sich dem Stadium I zuordnen (19,2 % IV = unbekannt)(s.Histogramm 4).

4.1.4 Rezidivfreies Intervall

Unsere Beobachtungen bezüglich des rezidivfreien Intervalls (50 % < 2 Jahre, 75 % < 5 Jahre, ca. 90 % < 7 Jahre, s Abb.9 u. Tab. 17) stimmen mit den Angaben zahlreicher Autoren in

der Literatur überein. Zum Vergleich sind die Ergebnisse im Einzelnen nachfolgend in Tab. 31 zusammengefaßt.

Autor	Prozent der aufgetretenen Rezidive nach					
	1 J	2 J	3 J	4 J	5 J	10 J
Donegan 1966					86,6	
Zimmermann 1966		74			95	
Bruce 1970					75	
Weichselbaum '76	50	83				
Valagussa 1978			80,9			
Beck 1983		45		74		
Stadler 1983		63,1	76,5	83,9	87,9	
Patanaphan 1984		57				93
Chen 1985			70			
Deutsch 1985					80,5	92
eigene Ergebnisse		50			75	90

Tab. 31: Rezidivfreie Intervalle in der Literatur

4.1.5. Lokalrezidivgröße

Untersuchungen zur Lokalrezidivgröße und ihrer prognostischen Wertigkeit liegen in der Literatur bisher nur spärlich vor. Schulz und Sack (97) beschreiben zwei verschiedene Formen: kleine Knoten und flächenhafte Lymphangiosis carcinomatosa; nach Fletcher (44) ist die Häufigkeit beider Formen etwa gleich. Stadler (104) beschreibt 38,9 % "subklinische" Lokalrezidive, die excidiert und bestrahlt werden und 61,1 % "makroskopische", nur bestrahlte, d.h. offenbar inoperable Fälle von lokoregionären Rezidiven. Genauere Angaben zur Lokalrezidivgröße und eingehendere Studien zur prognostischen Wertigkeit dieses Parameters machte Bedwinek (11): Er fand 50,4 % < 1 cm, 28,1 % 1-3 cm und 21,5 % > 3 cm Lokalrezidivgröße. Demgegenüber kommen in unserem Krankengut häufiger größere, d.h. fortgeschrittenere Rezidive vor: <1 cm 36,3 % und >1 cm 63,7 % oder - anders klassifiziert - <10 cm 78,3 % und > 10 cm 21,7 % (s.Tab.20).

4.1.6. Lokalrezidivlage

Mit 77,0 % war weitaus am häufigsten die Thoraxwand betroffen, und zwar bei 61,6 % der Fälle allein, bei 15,4 % mit regionären Lymphknoten. An der Thoraxwand traten die Rezidive wiederum in 80 % nur im Narbenbereich und in weiteren 14 % im Narbenbereich und weiteren Regionen auf, nur 6 % betrafen nicht die Narbenregion. In Tab. 32 sind unsere Ergebnisse einigen Angaben aus der Literatur gegenübergestellt.

Autor		Thorax	Axilla	SCG	MI	mehrere Lk-Reg.	Thorax und LK	Summe Fälle
Bedwinek 1981	n	60	10	25	10	7	17	129
	%	46,5	7,8	19,3	7,8	5,4	13,2	
Toonkel 1981	n	78	15	1	6	7	17	124
	%	62,9	12,1	0,8	4,8	5,7	13,7	
Beck 1983	n	83	28				10	121
	%	69	23				8	
Danoff 1983	n	50	2		2	1	17	72
	%	69,4	2,8		2,8	1,4	23,6	
Patanaphan 84	n	72	40				21	133
	%	54	30				16	
Chen 1985	n	106	15	23	19	10	21	194
	%	54,6	7,7	11,9	9,8	5,2	10,8	
Deutsch 1985	n	47	0	0	0	0	60	107
	%	44	0	0	0	0	56	
eigene Ergebnisse 1987	n	64	10	12	0	2	16	104
	%	61,6	9,6	11,5	0	1,9	15,4	

Tab. 32: Lokalrezidivlage in der Literatur

4.1.7. Zahl der betroffenen Lokalrezidivregionen

82,7 % der Rezidive traten nur im Bereich einer Region (Th/Ax/SCG) auf, in den übrigen Fällen waren gleichzeitig mehrere Regionen betroffen. Zum Vergleich sind die Angaben aus der Literatur in Tab. 33 zusammengefaßt.

Autor	eine Region		mehrere Regionen	
	n	%	n	%
Bedwinek 1981	82	63,6	47	36,4
Toonkel 1981	100	80,6	24	19,4
Danoff 1983	54	75	18	25
Deutsch 1985	88	82,2	19	17,8
eigene Ergebnisse	96	82,7	18	16,3

Tab. 33: Lokalrezidivregionen in der Literatur

4.1.8. Lokalrezidivbestrahlung

17,3 % der Patientinnen mußten wegen herabgesetzter Hauttoleranz - meist infolge vorhergehender Radiatio - eine fraglich suffiziente Bestrahlungsdosis von 25-40 Gy verabreicht werden. Über 80 % der Patientinnen wurden mit suffizienter Dosis behandelt. Etwa ein Drittel der Patientinnen (27,9 %) erhielt eine sogenannte "spot-irradiation", das heißt es wurde nur das Lokalrezidiv mit Sicherheitsabstand bestrahlt. Dieser Bestrahlungsmodus wurde vorwiegend bei Lymphknotenrezidiven oder bei einzelnen Thoraxwandknötchen vorgenommen. Die meisten Patientinnen erhielten eine großvolumige Bestrahlung, in einzelnen Fällen (6,7 %) wurde wegen ausgedehnter flächenhafter Rezidive eine Feldgröße von mehr als 400 cm² bestrahlt (s.Tab. 22 u. 23).

4.1.9. Statistische Analyse der prognostischen Parameter

Die Analyse der Korrelation der einzelnen Prognosefaktoren mittels Chi-Quadrat-Test ergab erwartungsgemäß einen statistisch überzufällig häufigen Zusammenhang zwischen den Merkmalen Alter und Menopausenstatus. Da die Tumorgroße T und der axilläre Lymphknotenbefall N definitionsgemäß in die Tumorklassifikation nach UICC eingeht, war hier ebenfalls eine statistisch signifikante Abhängigkeit zu erwarten. Auch der signifikante Zusammenhang der Lokalrezidiv-Charakteristika Größe und gleichzeitiger Befall einer/mehrerer Regionen ist einleuchtend, weil mit zunehmender Rezidivausdehnung häufiger mehrere Regionen betroffen sind bzw.

umgekehrt der Befall einer Region sicher öfter mit einer geringeren Rezidivausdehnung korreliert.

4.2. Überlebensprognose

4.2.1. Alter beim ersten Lokalrezidiv und Überleben

Die Überlebenskurven nach Cutler-Ederer, aufgeschlüsselt nach den Altersstufen < 45 Jahre J, 45-55 J und >55 J zeigen keine prognostisch relevanten Unterschiede (s.Abb.10). Greift man auf der Überlebenskurve die häufig zitierte 5-Jahres-Überlebensrate heraus, so weisen die Patientinnen zwischen 45 und 55 Jahren deutlich schlechtere Überlebensraten auf (kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 31 %) als die Patientinnen < 45 J (48 %) bzw. die Patientinnen > 55 J (50 %). Doch schon ab dem 6. Jahr sinkt die Überlebenschance der jüngeren Patientinnen rapide ab, jetzt haben sie die schlechtere Prognose. Die Interpretation eines Kurvenausschnittes ist also unter Umständen - vor allem bei kaum unterschiedlichen Kurvenverläufen - wenig aussagekräftig. Über die Bedeutung des Alters resp. des Alters zur Zeit des ersten Lokalrezidivs für die Überlebensprognose liegen derzeit in der Literatur kaum Untersuchungen vor. In der Arbeit von Danoff (29) konnten für Patientinnen < bzw. > 55 Jahre zur Zeit des Primärtumors keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensprognose nachgewiesen werden. Auch Di Pietro (36) fand keinen signifikanten Einfluß des Alters auf das Überleben.

4.2.2. Menopausenstatus und Überleben

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hamilton (52), der eine schlechtere Überlebensprognose (hier ab Primärtumor) in der Postmenopause beobachtete, schnitten in unserem Krankengut die perimenopausalen Patientinnen ab dem 5. Jahr etwas ungünstiger ab: Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 28 % im Vergleich zu 45 % bei prä- und 50 % bei postmenopausalen Patientinnen nach 5 Jahren (s.Abb.11). Die

Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant. Auch Aberitzk (1), Beck(8), Bedwinek (11) und Di Pietro (36) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß der Menopausen-status keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Überlebensrate hat.

4.2.3. Primärtumorgröße (T) und Überleben

Die Überlebenskurven nach Cutler- Ederer, stratifiziert nach der Primärtumorgröße ToTistT1, T2, T3, T4 und TmTx, lassen für die Stadien To bis T3 keine prognostisch bedeutsamen Unterschiede erkennen (s.Abb.12). Die T4-Tumoren zeigen jedoch deutlich schlechtere Ergebnisse: bereits nach vier Jahren sind alle Patientinnen verstorben. Allerdings schränkt die geringe Fallzahl dieser Untergruppe (N=6) die Aussagekraft der Beobachtung ein. Die statistische Signifikanz dieses Prognose-Parameters wurde nicht untersucht (vgl.S.100).

Nur wenige Autoren beschreiben in ihren Arbeiten den Zusammenhang zwischen Primärtumorgröße allein und Überleben. Danoff (29) fand keinen statistisch signifikanten Einfluß der Primärtumorgröße T auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Patanaphan (82) berichtete von einer eindeutigen Korrelation zwischen dem initialen Tumorstadium und der Überlebensprognose: die Überlebensraten lagen nach 5 Jahren für T1-Tumoren bei 58%, für T2 bei 35% und für T3 und T4 bei 14%; über die statistische Signifikanz dieser Untersuchungen lagen keine Angaben vor.

4.2.4. Axillärer Lymphknotenbefall und Überleben

Bei der Aufschlüsselung nach dem primären axillären Lymphknotenbefall (No,N1,N2,N3) ergab sich, daß Patientinnen mit initial negativer Axilla eine erheblich bessere Prognose hatten als solche mit positivem Lymphknotenbefund: die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach 5 Jahren für No-Patientinnen 62%, für N1 36% und für N2 12%; die N3-Patientinnen waren nach 5 Jahren bereits alle verstorben (bei N=4 Fälle). Die axillanegativen Patientinnen hatten auch

nach 9 Jahren noch eine Lebenserwartung von 28% (s.Abb.13). Die statistische Analyse der Kurvendifferenz N-/N+ ergab bei uni- sowie multivariater Analyse ein signifikantes Ergebnis. In der Reihenfolge der prognostischen Wertigkeit steht nach unseren Untersuchungen der axilläre Lymphknotenbefall (N-/N+) an dritter Stelle (s.S.102).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam Di Pietro (36) in seiner Studie: der axilläre Lymphknotenbefund erwies sich als der einzige Faktor von statistisch signifikanter Bedeutung für die Überlebensprognose. Nach Chen (23) hatte die Zahl der positiven axillären Lymphknoten nur bei Patientinnen mit Brustwandrezidiven signifikante Bedeutung für die Überlebensprognose (48% bei No gegenüber 29% bei 1-3 und 11% bei 4 und mehr positiven Lymphknoten nach 5 Jahren). Demgegenüber konnten Bedwinek (11), Danoff (29) und Patanaphan (82) in ihren Arbeiten für den primären Lymphknotenbefund keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen. Patanaphan beobachtete lediglich eine unbedeutende Differenz für Patientinnen mit <3 gegenüber >4 befallenen Lymphknoten: die Überlebensrate betrug nach 5 Jahren für <3 42% gegenüber 20% bei >4 positiven Lymphknoten (nicht signifikant).

4.2.5. UICC-Stadien und Überleben

Unterteilt nach den UICC-Stadien I-IV, zeigte der Kurvenverlauf für die Stadien I und II deutlich bessere Überlebensergebnisse als der für das Stadium III (IV=Stadium unbekannt): Patientinnen im initialen Tumorstadium I und II hatten nach 5 Jahren noch eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 62% bzw. 59%, im Stadium III hingegen nur noch von 18% (s.Abb. 14). Nach 8 Jahren hatten die Patientinnen im Stadium I immer noch eine Überlebenschance von 62% (im Stadium II 33%, im Stadium III 14%), erst im neunten Jahr wies die Überlebensprognose der verschiedenen Stadien keine wesentlichen Unterschiede mehr auf. Es erfolgte keine Signifikanzanalyse dieses Prognosefaktors (s.S.100).

Beck (8), Hietanen (57) und Toonkel (107) stellten signifi-

kante Unterschiede für die Überlebensprognose in Abhängigkeit vom primären Tumorstadium fest. Auch Devitt (35) und Shimkin (100) beurteilten das initiale UICC-Stadium als wichtiges Kriterium für die Lebenserwartung der Patientin. Bedwinek (11) hingegen konnte keinen signifikanten Einfluß dieses Parameters auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen. Die Ergebnisse im Einzelnen zeigt Tabelle 34.

Autor	Beob. zeit Jahre	Überlebensraten n. UICC-Stadien (%)		
		I	II	III
Bedwinek(1981)	5	37	32	22
Toonkel(1981)	5	46	28	25
Beck(1983)	3	68	50	38
Hietanen(1986)	3	52	36	24
eigene Ergebnisse(1987)	5	62	59	18

Tab.34: UICC-Stadien und Überleben in der Literatur

4.2.6. Rezidivfreies Intervall und Überleben

Stratifiziert nach dem rezidivfreien Intervall vom Primärtumor bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, veranschaulichen die Überlebenskurven deutliche Unterschiede für die Überlebensprognose ab dem zweiten Jahr: für Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von 0-1 und 1-2 Jahren liegt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren bei 26% bzw. 32%; demgegenüber zeigen die Überlebenskurven bei einem rezidivfreien Intervall von 2-5 Jahren mit 58% und von 5-10 Jahren mit 86% signifikant bessere Überlebensergebnisse (s.Abb.15). Die Differenz der Überlebenskurven $\leq$ 2 Jahre rezidivfreies Intervall erwies sich bei sowohl univariater als auch multivariater statistischer Analyse als signifikant. Das rezidivfreie Intervall $\leq$ 2 Jahre wurde mathematisch als das Merkmal der größten prognostischen Relevanz ermittelt.

In der Literatur haben zahlreiche Autoren die Bedeutung

dieses Prognosekriteriums untersucht und kamen zu analogen Ergebnissen (1,8,11,22,24,28,29,34,35,57,82,104,107). Die Differenz der Überlebenskurven war statistisch signifikant </> 1 Jahr bei Toonkel (107), </> 2 Jahre bei Aberizk (1), Beck (8), Bedwinek (11), Danoff (29) und Hietanen (57) sowie </> 5 Jahre bei Patanaphan (82). Chu (24) berichtete von einer eindeutigen Relation zwischen Länge des rezidivfreien Intervalls und Überlebenswahrscheinlichkeit. Papaioannou (81) und Di Pietro (36) konnten keinen signifikanten Einfluß des rezidivfreien Intervalls auf das Überleben der Patientinnen nachweisen. Tabelle 35 stellt unseren Untersuchungen die Ergebnisse der Literatur gegenüber.

Bemerkenswert ist der steile Abfall der Überlebenskurve (s.Abb.15) für ein rezidivfreies Intervall von mehr als 10 Jahren nach dem dritten Jahr: nach dem 3. Jahr scheiden innerhalb von knapp 2 Jahren 8 der 11 Patientinnen durch Tod (4) oder Ende der Nachbeobachtungszeit (4) aus. Hier summie-

Autor	Beob. zeit	Überlebensrate n.rez.freiem Intervall(%)					
		0-1J	<2J	1-2J	2-5J	>2J	>5J
Bedwinek(1981)	5		17			56	
Toonkel(1981)	5	24		28 (1-3J)	35 (3-7J)		58 (>7J)
Danoff(1983)	3		39			63	
Stadler(1983)	5		19,4			45,5	
Patanaphan('84)			25			57 (3-10J)	
Deutsch(1985)	5				29 (<5J)		57
Aberizk(1986)	5		33			58	
Hietanen(1986)	3		27		39		57
eigene Ergebnisse('87)	5	26		32	58		86

Tab.35: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 bzw. 5 Jahren in Abhängigkeit vom rezidivfreien Intervall

ren sich die negativen Auswirkungen einer geringen Fallzahl, eines leicht erhöhten Altersmittelwertes (60,5 gegenüber 57,3 Jahren) und einer etwas unterdurchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,75 gegenüber 3,9 Jahren.

4.2.7. Lokalrezidivgröße und Überleben

Unsere Untersuchungen lassen keine Differenz für die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit Rezidiven <1cm gegenüber >1cm erkennen. Die Überlebenskurven derselben Patientinnen klassifiziert nach Rezidiven <10cm im Vergleich zu >10cm unterscheiden sich hingegen sehr wesentlich: Patientinnen mit einer Rezidivgröße von <10cm haben nach 5 Jahren noch eine Überlebensprognose von 50% gegenüber nur 23% Überlebenswahrscheinlichkeit bei primär meist inoperablen Rezidiven von >10cm (s.Abb. 16). Der Unterschied erwies sich bei univariater statistischer Analyse als signifikant; nach multivariater Analyse, d.h. unter Berücksichtigung des gleichzeitigen Einflusses mehrerer Prognosefaktoren, war die Differenz nicht mehr signifikant (s.S.101).

Die Ergebnisse in der Literatur zeigen die gleiche Tendenz. Bedwinek (11) wies jedoch schon für Patientinnen mit einer Größe des größten Lokalrezidivs <1cm eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate nach als für Patientinnen mit >1cm Lokalrezidivgröße (51% gegenüber 18%). Stadler (104) fand für "subklinische" (solitäre, operable) Rezidive mit 43,1% nach 5 Jahren eine signifikant günstigere Überlebenswahrscheinlichkeit als für "makroskopische" (ausgedehntere und infolgedessen nur bestrahlte) Rezidive mit 18,7%.

4.2.8. Lokalrezidivlage und Überleben

Ein Vergleich der Überlebenskurven, aufgeschlüsselt nach der Lokalrezidivlage (Thorax/Lymphknoten/Thorax+Lymphknoten), ergab eine weitaus günstigere Prognose für Patientinnen, bei denen ausschließlich die Thoraxwand befallen war: nach 5 Jahren hatten sie noch eine Überlebenschance von 54% gegenüber 29% beim Befall nur der regionären Lymphknoten bzw. 33%, wenn Thorax und Lymphknoten betroffen waren (s.Abb.17).

Die Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Thoraxwandrezidiven ist gegenüber allen anderen Lokalrezidivlokalisationen statistisch signifikant, sowohl nach univariater als auch nach multivariater Analyse; die Lokalrezidivlage wurde als das zweitwichtigste Prognosekriterium für das Überleben ermittelt (vgl. S.102).

Autor	Beob. zeit Jahre	Überlebensrate n. Lokalrezidivlage (%)		
		Thorax	Lymphknoten	Th+LK
Bedwinek(1981)	5	39		33
Toonkel(1981)	5	41	18	22
Patanaphan(1984)	5	33	46	25
Deutsch(1985)	5	49	16,7(SCG)	26(mul-
Hietanen(1986)	5	24	33(Axilla)	tipel)
			5 (SCG)	
eigene Erg.	5	54	29	33

Tab. 36: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der Lokalrezidivlage

Die Untersuchungen von Toonkel (107) und Deutsch (34) bestätigen unser Ergebnis, daß Patientinnen mit Thoraxwandrezidiven eine signifikant bessere Überlebensprognose haben als Patientinnen mit Lymphknoten- bzw. Thorax- und Lymphknotenrezidiven. Hietanen (57) und Patanaphan (82) hingegen kamen zu dem Schluß, daß axilläre (Hietanen) bzw. allgemein Lymphknotenrezidive (Patanaphan) die günstigste Überlebensrate zeigen. Die supraklavikulären Rezidive schneiden bei Hietanen und Deutsch am schlechtesten ab, was Hietanen z.T. mit der geringen Fallzahl erklärt. Beck (8), Bedwinek (11), Danoff (29) und Di Pietro (36) wiederum fanden keine statistisch signifikante Differenz der Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lokalrezidivlage. Tabelle 36 veranschaulicht die Ergebnisse im Einzelnen.

4.2.9. Gleichzeitig betroffene Lokalrezidivregionen

Stratifiziert nach dem simultanen Befall einer oder mehrerer Regionen, konnte für Patientinnen mit nur einer betroffenen Region eine erheblich günstigere Prognose nachgewiesen werden als für Patientinnen mit gleichzeitig mehreren betroffenen Regionen: Nach 5 Jahren lag die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für erstere bei 48 %, für letztere bei 29% (s.Abb. 18). Der Unterschied erwies sich als statistisch signifikant bei univariater und nicht mehr signifikant bei multivariater Analyse (s.S.101).

Analog wiesen Bedwinek (11), Chen (23), Chu (24), Cutler (28) und Deutsch (34) höhere Überlebensraten für Patientinnen mit nur einer befallenen Lokalrezidivregion gegenüber Patientinnen mit gleichzeitig mehreren befallenen Arealen nach; bei Bedwinek, Chu und Chen (letzterer untersuchte nur Thoraxwandrezidive) waren die Unterschiede statistisch signifikant. Demgegenüber hat nach Madoc-Jones (75) die Zahl der betroffene Lokalrezidivregionen keine Bedeutung für die Überlebensprognose der Patientinnen. Vergleichszahlen aus der Literatur sind in Tab. 37 zusammengestellt.

Autor	Beob.-Zeit Jahre	Regionen	
		eine	mehrere
		%	%
Chu (1976)	5	23	11
Bedwinek (1981)	5	45	22
Chen (1985)	5	45	10
Deutsch (1985)	5	46	26
eigene Ergebnisse	5	48	29

Tab. 37: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (%) nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Befall einer/ mehrerer Regionen

4.2.10. Lokalrezidivbestrahlung und Überleben

Die Überlebenskurven nach Cutler-Ederer - aufgeschlüsselt nach der verabreichten Lokalrezidivdosis - veranschaulichen folgendes Ergebnis: Patientinnen mit einer Lokalrezidivdosis von 40-50 oder 50-60 Gy schneiden hinsichtlich des Überlebens deutlich besser ab als Patientinnen, die mit weniger als 40 Gy bestrahlt wurden (kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 40- 50 Gy 45 % und bei 50-60 Gy 49 % gegenüber 33 % bei 25-40 Gy, s.Abb. 19). Die Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant. Das Kollektiv > 60 Gy kann wegen der geringen Fallzahl nicht beurteilt werden.

Die Meinungen zu diesem Prognosekriterium gehen in der Literatur auseinander. Toonkel (107) berichtet über deutlich günstigere 5-Jahres-Überlebensraten nach kompletter Nachbestrahlung mit ca. 45 Gy im Vergleich zur Bestrahlung des Rezidivs allein (54 % gegenüber 27 %). Chen (23) konnte keinen Unterschied in den Überlebensraten für Patientinnen mit Bestrahlung der Rezidivregion im Vergleich zu solchen mit kompletter Nachbestrahlung feststellen. Nach Patanaphan (82) war die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit erheblich höher bei "adäquater Radiatio" (57 % > 40 Gy gegenüber 27 % < 40 Gy) bzw. bei großvolumiger Bestrahlung (42 % große Felder gegenüber 35 % spots), am höchsten bei Kombination großer Felder mit höheren Dosen. Im gleichen Sinne äußern sich auch Donegan (37) und Lo (74) . Beck (8), Chen (23), Chu (24) und Danoff (29) weisen wesentlich bessere Überlebenschancen bei lokaler Rezidivkontrolle durch Bestrahlung und andere Therapie nach als bei partialer bzw. ohne Kontrolle (Danoff: nach 3 Jahren 62 % bei kompletter Remission (c.r.) gegenüber 0 % bei Nichtremission (n.r.), Chu: nach 5 Jahren 26 % bei c.r. im Vergleich zu 9 % bei partialer Remission (p.r.) und 0 % bei n.r. ($p < 0,05$), Chen: nach 5 Jahren 63 % bei c.r. gegenüber 34 % bei n.r., nach 10 Jahren 34 % im Vergleich zu 15 %, s.Tab.38). Aberizk (1) hingegen ist der Ansicht, daß sich die ohnehin schlechte Überlebensprognose durch lokale Bestrahlung und Rezidivkontrolle nicht verbessern läßt. Eine Bestrahlung solle auch nicht mit die-

sem Ziel eingesetzt werden, sondern zur Verbesserung der Lebensqualität durch lokale Kontrolle lediglich palliativ. Bedwinek (10) und Stadler (104) kamen zu dem Ergebnis, daß sie durch adäquate Radiatio lokoregionärer Rezidive zwar die Fernmetastasierung verzögern, aber nicht verhindern können, daß sich also die Inzidenz von Metastasen und die Überlebensraten dadurch nicht verbessern lassen.

Autor	Beob.- zeit Jahre	Überlebensraten (%)		
		komplette	partielle Remission	keine
Chu(1976)	5	26	9	0
Toonkel(1981)	5	54 (adäquat, Th+LK)		27 (spot, nur Th)
Danoff(1983)	3	62		0
Patanaphan (1984)	5	57 (> 40 Gy)		27 (< 40 Gy)
	5	42 (große Felder)		35 (spot)
Chen(1985)	5	63		34
	10	34		15

Tab. 38: Überlebensraten in Abhängigkeit von den lokalen Remissionsraten bei adäquater Rezidivbestrahlung (sofern nicht anders erläutert)

4.2.11. Bedeutung der Fernmetastasierung und wiederholter lokoregionärer Rezidive für das Überleben anhand ausgewählter Überlebenskurven der Kollektive B und C Erwartungsgemäß ist das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen der wesentlichste prognostische Faktor für das Überleben der Patientinnen. In unserem Krankengut zeigten zur Zeit der Lokalrezidivdiagnose 53 von 206 (25,7%) der Patientinnen des Gesamtkollektivs bzw. 44 von 150 (29,3%) Erstrezidiven Fernmetastasen, am Ende des Beobachtungszeitraums 163 von 206 Patientinnen des Gesamtkollektivs (79,1 %)

bzw. 108 von 150 Erstrezidiven (72 %). Bruce (20) beobachtet 49 %, Host u. Brennhovd (60) ca 60 %, Marshall u. Redfern (76) 97 %, Patanaphan (82) 52 %, Valagussa (111) 89,1 % Fernmetastasen - allerdings ausgehend von unterschiedlichen Beobachtungszeiten. Nach unseren Untersuchungen haben Patientinnen ohne weitere nachweisbare Tumormanifestation zum Zeitpunkt der Lokalrezidivdiagnose nach 5 Jahren eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit (KULW) von 46 % gegenüber 25 % bei Patientinnen mit gleichzeitig aufgetretener Fernmetastasierung (s. Abb. 20). Nach 11 Jahren sind alle Patientinnen mit simultanen Fernmetastasen gestorben bzw. aus der Studie ausgeschieden; für das Patientenkollektiv ohne gleichzeitige Generalisierung besteht noch nach 15 Jahren eine KULW von 5%. Man könnte, wie z.B. Marshall (76) aus solchen Ergebnissen zu der Schlußfolgerung kommen, daß für Patientinnen, deren weiteres Schicksal durch die bereits aufgetretene Fernmetastasierung bestimmt wird, eine lokale strahlentherapeutische Sanierung nur bei manifesten Symptomen palliativ zur Verbesserung des psychischen und physischen Befindens, und auch dann höchstens in mäßig hoher Dosierung gerechtfertigt und sinnvoll ist. Auch Chu (24) empfiehlt in diesem Fall ein schonendes Vorgehen zur Erleichterung bereits vorhandener Symptome. Bedwinek (12) propagiert eine lokal kurative Rezidivbestrahlung mit oder ohne Lokalsymptome auch bei fortgeschrittener Grundkrankheit, weil nur eine adäquate Bestrahlung bei diesen Patientinnen das Auftreten von Beschwerden verhindern kann und mit erheblich weniger Nebenwirkungen belastet ist als ein nicht oder unzureichend bestrahltes, lokal fortschreitendes, ulcerierendes Rezidiv - oft die belastendste Tumormanifestation der Patientin überhaupt.

Auch wir hielten ein lokal kuratives Vorgehen bei den 59 Patientinnen mit simultanen Fernmetastasen für gerechtfertigt und bestrahlten in diesem Sinne so radikal wie vertretbar.

Doch für die sinnvolle Auswertung und Interpretation von Prognosekriterien für ein Lokalrezidiv und seine Therapie

mußten die Patientinnen, deren Krankheitsverlauf durch bereits eingetretene Generalisierung vorgezeichnet war, ausgeschlossen werden.

Bei einer Aufschlüsselung des Gesamtkollektivs nach ihrem jeweils bei uns bestrahlten Lokalrezidiv (1./2./..x.) lassen sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit der Patientinnen ab ihrem ersten Lokalrezidiv nachweisen. Die KÜLW liegt z.B. nach 5 Jahren bei 31 % für erste und bei 45 % für zweite und folgende Rezidive (Abb. 21).

Bei Einschränkung des Krankengutes auf Patientinnen ohne Fernmetastasen (Kollektiv B) wird das Ergebnis noch deutlicher: Die Überlebenskurven der Patientinnen mit 1./2./x. Rezidiven stimmen weitgehend überein, die KÜLW beträgt 45 bzw. 51 bzw. 47 Prozent nach 5 Jahren (Abb. 22).

Berechnet man jedoch für das Gesamtkollektiv die Überlebenszeit ab dem Rezidiv, mit dem die Patientinnen erstmals bei uns in Behandlung kamen, so zeigen sich deutliche Unterschiede in der KÜLW: Sie liegt nach 5 Jahren für ein 1. Rezidiv bei 31 %, für ein 2. bei 27 % und für ein Folge Rezidiv nur noch bei 18 %; die Differenz ist statistisch signifikant (Abb. 23). Das heißt also, daß eine Patientin, die mit ihrem ersten Rezidiv in unsere strahlentherapeutische Behandlung kommt, von vornherein eine bessere Überlebensprognose zu erwarten hat als eine Patientin mit zweitem und beide wiederum als eine mit drittem oder folgendem Rezidiv. Mit anderen Worten: Die Krankheit hat mit zunehmender Rezidivzahl ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Um diesen Prognosefaktor auszuschalten, beschränkten wir uns bei der Auswertung der Ergebnisse meist auf Patientinnen mit Erstrezidiv.

4.3. Lokaler Erfolg

4.3.1. Ansprechraten

Mit unserer Ansprechrate von 94,2 % liegen wir im Mittel der in der Literatur beschriebenen Tumor-Reponse-Raten zwischen 90 und 100 %. Über komplette Remissionen berichten die

meisten Autoren analog zu unseren Ergebnissen in 60-70 % der Fälle, manche auch bis 80 % (8,24,29,34,37,82,87) - abhängig von der Ausdehnung der Bestrahlung und der weiteren Lokalrezidivtherapie. Komplette Remissionserfolge über 90 % sind unseres Erachtens durch abweichende Definition des Begriffes zumindest mitbedingt; d.h. daß hier die Fälle mit partieller Remission wohl teilweise mit eingehen (1,74). In Tab. 41 sind die Ergebnisse aus der Literatur im einzelnen zusammengefaßt.

Autor	Jahr	Ansprechraten (%)		Gesamt
		c.r.	p.r.	
Donegan (37)	1966	79,2	16,7	95,9
Chu (24)	1976	67	24	91
Beck (8)	1983	63	30	93
Danoff (29)	1983	65 (adj.)	32	97
		78 (nicht adj.)	22	100
Lo (74)	1983	94	6	100
Patanaphan (82)	1984	60 (gr.Feld)		
		55 (kl.Feld)		
		48 (<40 Gy)		
		70 (>40 Gy)		
Renner (87)	1984	68	24	92
Deutsch (34)	1985	78,5		
Aberizk (1)	1986	97		
eig. Ergebnisse		71,1	23,1	94,2

Tab.39: Ansprechraten lokoregionärer Rezidive

4.3.2. Lokale Erfolgsraten

4.3.2.1. Lokaler Erfolg ohne Untergruppe

Unsere lokale Erfolgsrate des Kollektivs A (n=104) am Stich- bzw. Todestag betrug 70 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren. In diesem Bereich lag auch die 5-Jahres-Kontrollwahrscheinlichkeit von Toonkel (107): 50 %

bei Bestrahlung nur des Lokalrezidivs, 71 % bei kompletter Radiatio. Deutsch (34) berichtete über 40 % lokale Erfolge bei einer kontinuierlichen Nachbeobachtung von mindestens 5 Jahren; ähnlich Aberizk (1) mit 42 % nach 5 Jahren und 35 % nach 10 Jahren. Chu (24) fand 31 % Kontrollwahrscheinlichkeit nach 3 Jahren bei ausschließlicher Radiatio und 38 % bei Bestrahlung kombiniert mit Chemotherapie.

4.3.2.2. Alter und lokaler Erfolg

In unserem Krankengut waren bei den jüngeren Patientinnen (unter 45 Jahre) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,9 Jahren gegenüber 3,2 Jahren bei den 45-55-jährigen bzw. 3,3 Jahren bei den über 55-jährigen und einer lokalen Erfolgsrate von 88,6 % im Vergleich zu 64,5 % bzw. 66,8 % etwas günstigere Ergebnisse zu verzeichnen. Der Unterschied ist jedoch prognostisch wenig aussagekräftig und wurde nicht auf statistische Signifikanz geprüft. Auch Chen (23) fand keine signifikante Bedeutung des Alters für die lokale Erfolgsrate.

4.3.2.3. Menopausenstatus und lokale Erfolgsrate

Bei einer Aufschlüsselung nach dem Menopausenstatus wurden hinsichtlich der lokalen Erfolgsquote kaum Unterschiede deutlich. Patientinnen in der Perimenopause hatten mit einer medianen Beobachtungszeit von 3 gegenüber 3,5 Jahren bei prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen und mit 63,3 % lokalem Erfolg gegenüber 71 % der prä- und 70 % der postmenopausalen Patientinnen nur geringfügig schlechtere Ergebnisse zu verzeichnen. Auch Aberizk (1) konnte in seiner Studie für den Menopausenstatus keine prognostische Bedeutung nachweisen.

4.3.2.4. Primärtumorgröße und lokaler Erfolg

Die Primärtumorgröße hat nach unseren Untersuchungen keinen Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit lokal erfolgreicher Rezidivtherapie. Es zeichnet sich keine Tendenz ab, die Erfolgsraten sind unter Berücksichtigung der medianen Beobachtungs-

zeit für alle Untergruppen etwa gleich. Aus der Literatur sind uns keine Untersuchungen zu diesem Prognoseparameter bekannt.

4.3.2.5. Axillärer Lymphknotenbefall und lokaler Erfolg

Patientinnen mit primären N_0 -Tumoren scheinen mit 70,9 % lokalem Erfolg bei einer Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren etwas besser abzuschneiden als N_1 -Patientinnen mit 68,7 % lokalem Erfolg bei 3 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit. Die Ergebnisse für N_2 - und N_3 -Tumoren sind wegen der geringen Fallzahl nicht auswertbar.

Chens Untersuchungen (23) ergaben signifikante Unterschiede bezüglich der lokalen Erfolgsraten für ausschließlich Thoraxwand-Rezidive: 78 % bei N_0 gegenüber 58 % bei 1-3 und 39 % bei 4 und mehr positiven Lymphknoten nach 5 Jahren.

4.3.2.6. UICC-Stadien und lokaler Erfolg

Stratifiziert nach den Primärtumorstadien ergaben sich für das Stadium UICC I mit einer lokalen Erfolgsquote von 78 % bei 3,8 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit geringfügig bessere Ergebnisse als für die Stadien II und III (60,6 % bei 3,7 Jahren bzw. 66,2 % bei 2,4 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit).

In der Literatur liegen kaum vergleichbare Untersuchungen über die prognostische Bedeutung der Ausdehnung des Primärtumors für den lokalen Erfolg lokoregionärer Rezidivtherapie vor. Die Arbeit von Chen (23) konnte für dieses Prognosekriterium keine wesentliche Bedeutung nachweisen.

4.3.2.7. Rezidivfreies Intervall und lokaler Erfolg

Mit zunehmendem rezidivfreiem Intervall wird eine Tendenz zu besseren lokalen Erfolgsraten deutlich: Während für rezidivfreie Intervalle von 0-1 bzw. 1-2 Jahren die lokalen Erfolgsquoten mit 53,8 % bzw. 66,9 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren bzw. 2,6 Jahren noch deutlich unter dem Durchschnitt des allgemeinen Patientengutes ohne Untergruppen lagen, zeigten Rezidive, die erst

nach 2-5 oder >5 Jahren auftraten, mit 78,5 % bei 5,1 Jahren bzw. 85,7 % bei 4,7 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit deutlich bessere Ergebnisse. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (s.S.100). Abweichend von diesem "Trend" sind die Zahlen für Rezidive mit einem rezidivfreien Intervall von über 10 Jahren – wie auch schon für die Ergebnisse bezüglich Überleben. Zu den Hypothesen, die wir zur Erklärung diskutierten, siehe 4.2.6. (rezidivfreies Intervall und Überleben). Übereinstimmend mit unseren Angaben sind die Beobachtungen von Aberkane (1), Bedwinek (11) und Chen (23); auch sie fanden für das rezidivfreie Intervall keine entscheidende prognostische Bedeutung hinsichtlich der lokalen Erfolgswahrscheinlichkeit.

4.3.2.8. Lokalrezidivgröße und lokaler Erfolg

Aufgeschlüsselt nach der Lokalrezidivgröße < bzw. > 1 cm scheinen die kleinen Rezidive in unserem Patientengut bezüglich des lokalen Erfolges geringfügig schlechter abzuschneiden (64,3 % gegenüber 78,8 % lokale Erfolgsrate bei 3 gegenüber 3,8 Jahren medianer Beobachtungszeit).

Demgegenüber konnte Bedwinek (11) für die Lokalrezidivgröße < 1 cm mit 46 % eine signifikant bessere lokale Erfolgsprognose nachweisen als für Rezidive > 1 cm mit 72 %; nach Bedwinek ist die Lokalrezidivgröße < bzw. > 1 cm der einzige der klinisch bedeutsamen Parameter, der auch auf den lokalen Erfolg wesentlichen Einfluß hat.

In unserem Krankengut fanden wir lediglich für Rezidive < 10 cm mit 76,9 % Erfolg lokal bei 3,9 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit deutlich bessere Ergebnisse als bei Rezidiven > 10 cm mit 64,4 % Erfolgsrate bei 2,4 Jahren medianer Beobachtungszeit; doch auch hier ist die Differenz statistisch nicht signifikant (vgl.S.100).

Chen (23) konnte ebenfalls keinen bedeutsamen Einfluß der Lokalrezidivgröße auf die lokale Erfolgsquote nachweisen.

4.3.2.9. Lokalrezidivlage und lokaler Erfolg

Die prozentuale Erfolgsquote von Thoraxwand-(TW-), Lymph-

knoten-(LK-) und beide Regionen betreffenden Rezidiven war etwa gleich und lag mit 70,3 %/ 71,2 %/ 71,7 % im Bereich der Erfolgsrate des Kollektivs A insgesamt (70 %). Die Brustwandrezidive schnitten jedoch hinsichtlich der medianen Beobachtungszeit deutlich günstiger ab als die LK- bzw. Thorax- plus LK-Rezidive: Mit 3,7 Jahren lag ihre mediane Nachbeobachtungszeit etwas über dem Wert des gesamten Patientengutes (3,4 J.), die der LK- bzw. Thorax- plus LK-Rezidive mit 2,6 bzw. 2,7 Jahren darunter.

Bei Aberizk (1) schnitten die Lymphknotenrezidive mit 78 % "Erfolgswahrscheinlichkeit" nach 5 Jahren signifikant besser ab als die Thoraxwandrezidive mit 48 % und beide Kollektive wiederum deutlich, aber nicht signifikant günstiger als Rezidive, die Thoraxwand und regionäre Lymphknoten gleichzeitig betrafen. Toonkel (107) wies für Narbenrezidive eine eindeutig schlechtere lokale Erfolgsrate nach als für Rezidive der übrigen Thoraxwand (23 % gegenüber 70 %), doch der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

4.3.2.10. Befall einer/mehrerer Regionen und lokaler Erfolg
Die lokale Erfolgsrate war in unserem Patientengut bei nur einer betroffenen Rezidivregion nur geringfügig günstiger als bei mehreren befallenen Regionen (70,2 % gegenüber 66,7 %) bei allerdings deutlich längerer medianer Nachbeobachtungszeit (3,6 J. gegenüber 2,5 J.).

Bedwinek (11) fand in seiner Untersuchung mit 44 % lokalem Erfolg bei einer gegenüber 37 % bei mehreren betroffenen Regionen keine bedeutsame Differenz. Chen (23) konnte (allerdings nur für Thoraxwandrezidive !) signifikant höhere lokale Erfolgsraten bei Befall einer gegenüber mehreren Regionen nachweisen (67 % im Vergleich zu 23 % nach 5 Jahren und 61 % gegenüber 23 % nach 10 Jahren).

4.3.2.11. Lokalrezidivbestrahlung und lokaler Erfolg

Hinsichtlich der Bestrahlungsdosis zeigte sich mit steigender Dosis die Tendenz zu geringfügig günstigeren lokalen Erfolgsraten (25-40 Gy 66,7 %, 40-50 Gy 67,5 %, 50-60 Gy 75%)

bei deutlich besseren medianen Nachbeobachtungszeiten (2 J. bei 25-40 Gy, 3,5 J. bei 40-50 und 3,8 J. bei 50-60 Gy). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (s.S.100). Auch Aberizk (1) fand keine signifikante Abhängigkeit der lokalen Erfolgsquote von der Lokalrezidivdosis. Erst bei Kombination der Bestrahlung mit operativer Rezidivexzision waren nach seinen Untersuchungen die lokalen Erfolgsraten signifikant höher. Nach Bedwinek (11) hat die Art der Lokaltherapie, vor allem Dosis und Feldgröße der Radiatio, die größte Bedeutung für die lokale Prognose. Die Quote der lokalen Mißerfolge ließ sich von 76 % ohne bzw 72 % mit inadäquater Bestrahlung auf 28 % bei "adäquater" Radiatio senken (10)! Diese Differenz ist statistisch hoch signifikant. Zu analogen Ergebnissen kamen auch Chu (24) und Patanaphan (82). Chu fand bei einem Vergleich der Rezidivansprechraten 48 % komplette Kontrolle bei < 36 Gy gegenüber 69 % bei 36-50 Gy bzw. 77 % bei mehr als 50 Gy. Patanaphan berichtete über lokale Erfolgsraten nach 5 Jahren von 50 % bei < 36 Gy gegenüber 46 % bei 36-40 Gy und 71 % bei mehr als 40 Gy; darüberhinaus ist seines Erachtens wie auch bei Bedwinek die Größe des Bestrahlungsfeldes von Bedeutung. Toonkel (107) untersuchte in seiner Studie nur den Einfluß des bestrahlten Areals (spot - komplette Nachbestrahlung) bei gleichbleibender Dosis von mindestens 45 Gy. Die lokale Erfolgsquote lag für kleine Felder bei 50 % gegenüber 71 % bei Bestrahlung von Thoraxwand und abfließenden Lymphwegen.

4.3.2.12. Weitere Lokalrezidivtherapie und lokaler Erfolg/ Therapieempfehlungen

Für unser Patientenkollektiv konnten wir sehr gute Ergebnisse hinsichtlich des lokalen Erfolges durch Kombination von operativer Lokalrezidivexzision mit anschließender Radiatio erzielen: Die Erfolgsquote betrug 73,9 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren.

Bei Aberizk (1) lagen die lokalen Erfolgsraten nach Excision mit anschließender Radiatio sogar signifikant höher als nach

ausschließlicher Bestrahlung. Bedwinek (11) hingegen fand bei Bestrahlung mit und ohne Operation etwa gleiche lokale Ergebnisse; auch durch adjuvante Systemtherapie (Hormone oder Zytostatika) ließen sich die lokalen Erfolgsraten nicht verbessern.

Einige Autoren geben der alleinigen Bestrahlung den Vorrang (8,23,24,37,57,74,82,97,104,107,118). Chu (24) hält die meisten lokoregionären Rezidive für ungeeignet für operatives Vorgehen. Schulz und Sack (97) empfehlen eine Excision vor allem dann, "wenn wegen hoher Vorbelastung hohe Dosen nicht mehr vertretbar sind." Schumann und Schalldach (98) empfehlen ausschließliche Radiatio bei nodalen Rezidiven und Bestrahlung mit Operation bei Thoraxwandrezidiven, wohingegen Donegan (37) einer Radiatio kombiniert mit Operation nur gelegentlich bei Lymphknotenrezidiven den Vorzug gibt. Toonkel (107) und Chen (23) berichten sogar über günstige Beeinflussung der Überlebensraten durch alleinige Radiatio.

Chu (24) und Toonkel (107) kamen durch ergänzende Systemtherapie mit bis heute üblichen und möglichen Schemata im Gegensatz zu Buzdar (22) lokal nicht zu günstigeren Ergebnissen. Bedwinek und Toonkel konnten sogar hinsichtlich des Überlebens durch Hormon- oder Chemotherapie keine deutlich bessere Prognose erzielen. Beck (8) stellte beim Vergleich von Bestrahlung kombiniert mit Operation keine Verbesserung der lokalen Erfolgsraten, aber günstigere Überlebenschancen fest; eine adjuvante Systemtherapie führte zu höheren Überlebensraten bei schlechterer Lokalkontrolle.

Danoff (29), Deutsch (34), Patanaphan (82) und Stadler (104) gaben einer ergänzenden Chemo-Systemtherapie beim Auftreten ungünstiger Prognosefaktoren mit erhöhtem Streurisiko gegenüber der alleinigen Radiatio den Vorzug. Renner (87) hingegen befürwortet aufgrund seiner guten lokalen und Überlebensergebnisse in jedem Fall die kombinierte Radio-Chemotherapie. Tab. 40 faßt die Therapieempfehlungen aus der Literatur zusammen.

Autor	Jahr	Therapiekombinationen			
		Rad	Rad + OP	Rad + Zyt	Rad + Syst
Donegan	1966	x	(x(LK))		
Zimmermann	1966	x			
Schulz u. Sack	1973	x	(x)		
Chu	1976	x	(x)		
Bedwinek	1981	x	x		
Toonkel	1981	x			
Schumann+Schal.	1982	x(LK)	x(Th)		
Beck	1983	x	(x)		
Danoff	1983	x		x	
Lo	1983	x(Th)			
Stadler	1983	x		(x)	
Patanaphan	1984	x		(x)	
Renner	1984			x	
Deutsch	1985	x			x
Aberizk	1986		x		
Hietanen	1986	x	(x)		
eigene Ergebnisse			x		

Rad=Bestrahlung, OP=Operation, Zyt=Zytostatikatherapie, Syst=Systemtherapie ohne nähere Spezifikation

Tab. 40: Bevorzugte Therapiekombinationen zur Behandlung lokoregionärer Rezidive

4.3.3. Re-Rezidivraten

Die Re-Rezidivraten liegen bei Aberizk (1), Danoff (29) und Deutsch (34) wie bei uns um 40 %; Beck (8) und Bedwinek (10) beschreiben ca. 60 %. In seiner Studie über die Ursachen dieser relativ hohen Versagerquote kommt Bedwinek zu dem Schluß, daß sich die "Failures" durch "adäquate" Radiatio von 64 % auf 28 % senken ließen ! Madoc-Jones (75) berichtet über nur 5 % Re-Rezidive, bei Renner (87) sind es 24 % (allerdings nur Re-Rezidive im Feld gerechnet). Zur Übersicht über die Re-Rezidivraten in der Literatur verweisen wir auf Tab. 41.

Autor	Jahr	Re-Rez. Gesamt (%)	Anteil Re-Rezidive (%)			
			im Feld	Feldrand	Feld+ Feldrand	Nicht vor- bestr.Reg.
Donegan	1966		57			
Madoc-Jones	1976	5				
Bedwinek(10)	1981	64	42,5			
Toonkel	1981	31	66,7	33,3		
Beck	1983	56				
Danoff	1983	36 adj 43 nicht adj				
Renner	1984	24	100			
Chen	1985	36			76	24
Deutsch	1985	44				
Aberizk	1986	44,8	74,4	25,6		
eigene Ergebnisse		41,3	60,5	18,6	20,9	

Tab.41: Re-Rezidivraten nach Behandlung lokoregionärer Rezidive

4.4 Schlußbetrachtung

Das Auftreten eines lokoregionären Tumorrezidivs nach operativer ablativer Primärtherapie eines Mammakarzinoms ist in einem hohen Prozentsatz mit gleichzeitig vorliegenden oder innerhalb kurzer Zeit nachfolgenden Fernmetastasen vergesellschaftet (10,24,29,76,82,102,107). Sofern das anlässlich des Erscheinens eines lokoregionären Rezidivs durchgeführte Tumorstaging eine bereits vorliegende Generalisierung aufdeckt, richtet sich die Behandlung der Erkrankung in erster Linie nach den allgemein anerkannten Regeln der systemischen Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms. Eine zusätzliche lokale Behandlung des lokoregionären Rezidivs kann hierbei je nach Umständen in den Behandlungsablauf mit ein-

bezogen werden. Kann eine Fernmetastasierung bei Vorliegen eines lokoregionären Rezidivs aber nicht nachgewiesen werden, so gewinnt die erfolgreiche Therapie dieses Rezidivs eine besondere Bedeutung. Zweifellos wird die Überlebensprognose der meisten dieser Patientinnen durch die später auftretende Fernmetastasierung bestimmt: entwickelten sich im Laufe des Beobachtungszeitraums Fernmetastasen, überlebten 20,3% der Patientinnen die Nachbeobachtungszeit, ließen sich bis zum Ende der Studie keine Metastasen nachweisen, waren es 80%. Die Überlebensraten in der Literatur schwanken zwischen 3,9% (37,102) und 50% (1), Bedwinek berichtet von 36%, Toonkel von 38%. Die Inzidenz neu aufgetretener Metastasen unseres Kollektivs A betrug 64/104 (61,5%) im Beobachtungszeitraum, davon 61 (95,4%) innerhalb von 5 Jahren (s.S.105).

Es gibt jedoch einen kleinen Anteil von Patientinnen, bei denen eine derartige Generalisierung auch über viele Jahre nicht eintritt. Bei Chu (24) überlebten beispielsweise 7 von 215 Patientinnen 5 bis 15 Jahre krankheitsfrei. Das Schicksal dieser Frauen hängt ausschließlich von der Beherrschung des lokalen Befundes ab. In 31 von 35 Fällen unseres Krankengutes, bei denen das Lokalrezidiv im Beobachtungszeitraum die einzige Tumormanifestation blieb, konnte das Rezidiv am Ende dieser Zeit auch beherrscht werden. 4 Patientinnen, deren lokaler Befund nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte, starben an ihrem Lokalrezidiv. Aber auch Frauen, bei denen in der Folge eine Metastasierung auftritt, haben häufig noch eine Lebenserwartung von mehreren Jahren. Für sie stellt ein nicht beherrschbares lokales Rezidiv eine körperlich wie psychisch besonders belastende Manifestation dar (10,107). Aus diesen Gründen bevorzugen wir eine möglichst konsequente lokale Behandlung.

Aus der in dieser Arbeit vorgelegten Analyse von Überlebensdaten kann sicherlich nicht der Schluß gezogen werden, daß das Auftreten, die Ausprägung und die Behandlung des Lokalrezidivs den weiteren Verlauf der Erkrankung in statistisch nachweisbarem wesentlichem Ausmaß beeinflußt. Kommen doch

beim Vorliegen eines Lokalrezidivs Prognosefaktoren zum Tragen, welche unabhängig vom Lokalrezidiv und dessen Behandlung bereits zum Zeitpunkt der Initialtherapie gegeben waren und den weiteren Verlauf der Erkrankung grundsätzlich bestimmen (offensichtlich günstiger Verlauf bei langsamer Krankheitsprogression mit entsprechend langem krankheitsfreiem Intervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Lokalrezidivs, offensichtlich günstige Prognose bei initial geringerem Tumorstadium (N_0)). Aus den in dieser Arbeit ermittelten Daten über den lokalen Behandlungserfolg des Lokalrezidivs können daher keine Kausalitäten bezüglich der Überlebensprognose abgeleitet werden. Es können aber Konstellationen beschrieben werden, die bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Abschätzung der Prognose bis zu einem gewissen Grad ermöglichen. Nach unseren Untersuchungen haben sich

1. Ein rezidivfreies Intervall von mehr als 2 Jahren
 2. Thoraxwandrezidive und
 3. ein negativer Axillabefund zur Zeit der Primäroperation
- sowohl nach uni- als auch nach multivariater Analyse als günstige Prognosekriterien erwiesen (s.S.102). Auch kleinere Rezidive (<10 cm) und der Befall nur einer Rezidivregion lassen - wenigstens nach univariater Analyse - eine signifikant bessere Prognose erwarten. Für die Kriterien Alter, Menopausenstatus, Primärtumorgröße T, Lokalrezidivgröße </> 1 cm und Lokalrezidivdosis konnten wir keine wesentliche Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen. Andererseits bedeuten kurze rezidivfreie Intervalle (< 2Jahre), ein primär positiver axillärer Lymphknotenbefund, Lymphknoten- bzw. Thoraxwand- plus Lymphknoten-Rezidive, Befall mehrerer Rezidivregionen und Rezidive >10 cm eine schlechtere Überlebensprognose. Aus der jeweils vorliegenden Konstellation von Prognosekriterien kann dann eventuell eine Entscheidung über das gesamte Behandlungskonzept abgeleitet werden.

Im Gegensatz zu den errechneten Überlebensergebnissen stellt die Registrierung der lokalen Tumorfreiheit ein

Erfolgskriterium der lokalen Behandlung dar. In dieser Arbeit konnte eine relativ hohe lokale Erfolgsrate von 70% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren festgestellt werden. Durch Kombination mit Operation ließ sich die Erfolgsquote auf 73,9% bei 4,3 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit erhöhen. Signifikant bessere Ergebnisse der lokalen Tumorfreiheit konnten wir für einzelne Prognosekriterien nicht nachweisen. Für dieselben Faktoren, die mit signifikant günstigeren Überlebensprognosen korrelierten, zeichnete sich hier lediglich ein "Trend" zu größeren lokalen Erfolgsraten ab.

Erfolgreiche Lokalrezidivbestrahlung kann in zweierlei Hinsicht wichtig sein:

1. kann diese Tatsache berücksichtigt werden auch bei der Entscheidung in der Primärtherapie, ob an eine Mastektomie eine Nachbestrahlung angeschlossen werden oder ob diese für den Fall eines Rezidivs aufgehoben werden soll. Auch unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse erscheint es vertretbar, die postoperative Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie nicht routinemäßig anzuwenden, sondern nur bei Patientinnen durchzuführen, die ein besonders hohes Lokalrezidivrisiko haben (postoperativer Resttumor, Tumordinfiltration von Pectoralis oder Haut, positive axilläre Lymphknoten (fraglich ab 4, sicher ab 10 positiven Lymphknoten), positive supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten).

2. ist auf der anderen Seite beim isolierten lokalen Rezidiv mit einer hochdosierten und großzügig bemessenen Bestrahlung für einige Patienten eine echte Kuration ihrer Krankheit möglich (bei uns für 31 von 35 ohne weitere Tumormanifestation im Beobachtungszeitraum). Dies weist darauf hin, daß die lokale Behandlung eines lokoregionären Rezidivs mit kurativer Intention so radikal wie vertretbar durchgeführt werden sollte.

5. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Behandlungsergebnisse von 104 Patientinnen mit isolierten lokoregionären Erstrezidiven nach Mammakarziom, die zwischen dem 1.1.1975 und dem 31.12.1981 an der Radiologischen Klinik der Universität München bestrahlt wurden, analysiert. Für einzelne Fragestellungen wurden zum Vergleich auch Patientinnen mit späteren Folgerezidiven (Kollektiv B, n=151) und bereits nachweisbarer Fernmetastasierung zur Zeit der Lokalrezidivdiagnose (Kollektiv C, n=206) mit einbezogen. Die Studie endete mit dem 31.12.1983 (Stichtag), um für alle Patientinnen eine mindestens zweijährige Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten.

Erwartungsgemäß wurde die Überlebensprognose der meisten Patientinnen durch die Fernmetastasierung bestimmt. 108 von 150 Patientinnen (72%) mit Erstrezidiven hatten gleichzeitig (44 Fälle) oder nachfolgend innerhalb des Beobachtungszeitraumes (64 Fälle) Fernmetastasen. Nur 2 der 44 Patientinnen (4,5 %) mit Fernmetastasen zur Zeit der Lokalrezidivdiagnose überlebten den Beobachtungszeitraum; von 64 Patientinnen, die im Verlauf der Studie Fernmetastasen entwickelten, waren es 13 (20,3%). Demgegenüber schieden 80 % (28 von 35) der Erstrezidivpatientinnen, bei denen das Lokalrezidiv die einzige Tumormanifestation blieb, lebend aus der Studie aus. Am Ende der Studie ließ sich bei 11 von 44 Patientinnen (25%) mit gleichzeitig vorhandenen und bei 35 von 64 Fällen (54,7%) mit später nachweisbaren Fernmetastasen ein lokaler Erfolg verzeichnen; ein Lokalrezidiv als einzige Tumormanifestation war am Stich-/Todestag bei 88,6 % (31/35) der Patientinnen unter Kontrolle. Von großer Bedeutung ist weiterhin die Feststellung, daß zwar nur 7 von 35 (20 %) Patientinnen, bei denen nie eine Tumorgeneralisierung nachweisbar war, im Verlauf der Studie verstarben, jedoch 4 davon an ihrem Lokalrezidiv !

Für unsere weiteren Untersuchungen waren also vor allem die Patientinnen mit primär isolierten lokoregionären Rezidiven

von Interesse (104 Fälle). Für dieses Krankengut wurden folgende Prognosefaktoren im Hinblick auf ihre Bedeutung für das Überleben und/oder den lokalen Erfolg analysiert: Alter, Menopausenstatus, T, N, UICC, rezidivfreies Intervall, Lokalrezidivlage, Befall einer/mehrerer Regionen, Lokalrezidivgröße und Lokalrezidivdosis.

Für die Überlebensprognose erwiesen sich nach univariater statistischer Analyse insgesamt 5 Faktoren (N /Lokalrezidivlage/ Lokalrezidivgröße < bzw. > 10 cm/ Befall einer/mehrerer Regionen/ rezidivfreies Intervall), nach multivariater Analyse 3 Faktoren als von statistisch signifikanter Bedeutung, und zwar in absteigender Reihenfolge:

1. rezidivfreies Intervall über 2 Jahre

2. Lokalrezidivlage Thorax

3. N_0

Auf den lokalen Erfolg hatten nach uni- und multivariater Analyse keiner der genannten Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluß.

Durch die Ergebnisse dieser Studie läßt sich also keine signifikante Verbesserung der Überlebensprognose durch adäquate Radiatio nachweisen; doch man kann aus der Konstellation der genannten Prognosefaktoren bei Diagnosestellung die Prognose abschätzen.

Auch die lokale Erfolgsrate zeigt in Abhängigkeit von verschiedenen Bestrahlungsdosen keine signifikanten Unterschiede. Aber aus den Untersuchungsergebnissen ist eindeutig ein Trend ableitbar, d.h. es ergeben sich nachweisbar längere und lokalrezidivfreie Überlebenszeiten bei einer adäquaten Radiatio von mindestens 40-50 Gy. Die Kombination von Bestrahlung und Operation zeigte lokal wohl die besten Ergebnisse: 73,9 % lokaler Erfolg bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren.

An Komplikationen traten nach der Lokalrezidivbestrahlung mit 43 % am häufigsten Hautschäden auf, davon jedoch nur in 5 Fällen (4,8 %) schwere Ulcerationen. Bei dem relativ häufigen Armödem (24 %) und Bewegungseinschränkungen des

Armes (10 %) ließ sich meist nicht eindeutig nachweisen, ob diese Komplikation als Tumor-, Operations-oder Bestrahlungsfolge eingetreten war.

Unsere Untersuchungen, deren Ergebnisse sicher durch die relativ kurze Nachbeobachtungszeit noch eingeschränkt zu beurteilen sind, weisen darauf hin, daß bei Patientinnen mit isolierten lokalen Erstrezidiven längst nicht in jedem Fall eine baldige Tumorgeneralisierung vorausgesetzt werden kann. Viele Patientinnen haben noch eine Lebenserwartung von mehreren Jahren; für sie stellt ein nicht beherrschtes lokales Rezidiv eine körperlich und psychisch besonders belastende Tumormanifestation dar. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, daß bei 4 dieser Patientinnen ohne weitere Tumormanifestation einzig das fortschreitende Lokalrezidiv die Todesursache war. Unseres Erachtens sollte daher die Therapie des isolierten Lokalrezidivs unbedingt in kurativer Absicht vorgenommen werden, d.h. so radikal wie vertretbar. Die optimale Behandlung besteht in vollständiger operativer Exstirpation mit anschließender, möglichst hochdosierter und großvolumiger Bestrahlung.

6. Anhang: Tabellen zu den lokalen Erfolgsraten

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
0	104	66	63,5	27	25,9	11	10,6
1	95	63		23		9	
2	79	56		15		8	
3	59	41		12		6	
4	41	29		9		3	
5	30	21	70	8	26,7	1	3,3

6	23	16		6		1	
7	12	9		3		0	
8	8	5		3		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,4 J.	52	36,4	70	10,8	20,8	4,8	9,2

Tab. A 1: Lokaler Erfolg ohne Untergruppen

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
< 45 J.							
0	21	13	61,9	6	28,6	2	9,5
1	19	13		5		1	
2	16	12		3		1	
3	14	11		2		1	
4	10	9		1		0	
5	6	5	83,3	1	16,7	0	
6	2	2		0		0	
7	1	1		0		0	
8	1	1		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,9 J.	10,5	9,3	88,6	1,1	10,5	0,1	0,9
45-55 J.							
0	27	18	66,7	5	18,5	4	14,8
1	25	16		5		4	
2	22	15		3		4	
3	15	10		2		3	
4	8	4		2		2	
5	5	4	80	1	20	0	
6	5	4		1		0	
7	3	3		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,2 J.	13,5	8,7	64,5	2	14,8	2,8	20,7
>55 J.							
0	56	35	62,5	16	28,6	5	8,9
1	51	34		13		4	
2	41	29		9		3	
3	30	20		8		2	
4	23	16		6		1	
5	19	1	63,2	6	31,6	1	5,3
6	16	10		5		1	
7	8	5		3		0	
8	7	4		3		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,3 J.	28	18,7	66,8	7,5	26,8	1,8	6,4

Tab. A 2 : Alter zur Zeit des 1. Lokalrezidivs und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle		lokaler Erfolg				
	n	ja		nein		keine	Angabe
		n	%	n	%	n	%
Prämenopause							
0	3	18	58,1	10	32,2	3	9,7
1	28	17		9		2	
2	22	15		5		2	
3	20	14		4		2	
4	11	8		2		1	
5	6	5	80	1	20	0	
6	2	2		0		0	
7	2	2		0		0	
8	1	1		0		0	
9	0	1		0		0	
Median 3,5 J.	15,5	11	71	3	19,3	1,5	9,7
Perimenopause							
0	23	17	74	3	23	3	23
1	22	16		3		3	
2	2	15		3		3	
3	11	7		2		2	
4	8	6		1		1	
5	4	3	75	1	25	0	
6	4	3		1		0	
7	2	1		1		0	
8	1	0		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3 J.	11,0	7	63,6	2	18,2	2	18,2
Postmenopause							
0	50	31	62	14	28	5	10
1	45	30		11		4	
2	36	26		7		3	
3	28	20		6		2	
4	22	15		6		1	
5	20	13	65	6	30	1	5
6	17	11		5		1	
7	8	6		2		0	
8	6	4		2		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,5 J.	25	17,5	70	6	24	1,5	6

Tab A 3 : Menopausenstatus und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre			Fälle n		ja n %		lokaler Erfolg nein n %		keine Angabe n %	
T ₀	T _{is}	T ₁								
	0		23	15	65,2		5	21,7	3	13,1
	1		20	15			2		3	
	2		20	15			2		3	
	3		16	11			2		3	
	4		9	7			1		1	
	5		6	5	80		1	20	0	
	6		6	5			1		0	
	7		3	2			1		0	
	8		2	1			1		0	
	9		0	0			0		0	
Median 3,6 J.			11,5	8,5	73,9		1,3	11,3	1,7	14,8
T ₂										
	0		37	25	67,6		10	27	2	5,4
	1		35	23			10		2	
	2		31	21			8		2	
	3		23	15			6		2	
	4		18	11			5		2	
	5		13	8	61,5		4	30,8	1	7,7
	6		9	6			2		1	
	7		4	3			1		0	
	8		2	1			1		0	
	9		0	0			0		0	
Median 4 J.			18,0	11	61,1		5	27,8	2	11,1
T ₃										
	0		21	12	57,1		8	38,1	1	4,8
	1		19	11			7		1	
	2		12	9			2		1	
	3		10	8			2		0	
	4		7	6			1		0	
	5		6	5	80		1	20	0	
	6		5	4			1		0	
	7		3	3			0		0	
	8		2	2			0		0	
	9		1	1			0		0	
Median 3 J.			10	8	80		2	20	0	
T ₄										
	0		6	3	50		1	16,7	2	33,3
	1		5	3			1		1	
	2		2	1			0		1	
	3		1	1			0		0	
	4		0	0			0		0	
	5		0	0			0		0	
	6		0	0			0		0	
	7		0	0			0		0	
	8		0	0			0		0	
	9		0	0			0		0	
Median 1,7 J.			3	1,6	53,3		0,4	13,3	1	33,4

Tab. A 4: Primärtumorgröße (T) und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit		Fälle			lokaler Erfolg			
Jahre		n	ja		nein		keine	Angabe
T _m	T _x		n	%	n	%	n	%
	0	17	11	64,8	3	17,6	3	17,6
	1	16	11		3		2	
	2	14	10		3		1	
	3	9	6		2		1	
	4	7	5		2		0	
	5	5	3	60	2	40	0	
	6	3	1		2		0	
	7	2	1		1		0	
	8	2	1		1		0	
	9	0	0		0		0	
Median 3,3 J.		8,5	5,7	67,1	2	2,5	0,8	9,4

Fortsetzung Tab. A 4: Primärtumorgröße und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
N₀							
0	46	33	71,7	11	2,9	2	4,4
1	42	32		8		2	
2	39	30		7		2	
3	33	24		7		2	
4	20	14		5		1	
5	18	13	72,2	5	27,8	0	
6	13	10		3		0	
7	7	5		2		0	
8	5	3		2		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,8 J.	23	16,3	70,9	5,5	2,9	1,2	5,2
N₁							
0	33	21	63,6	7	21,2	5	15,2
1	30	19		6		2	
2	23	15		4		4	
3	16	11		3		2	
4	13	9		2		2	
5	7	4	5,1	2	28,6	1	14,3
6	6	3		2		0	
7	2	1		1		0	
8	1	0		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,0 J.	16,0	11	68,7	3	18,8	2	12,5
N₂							
0	10	1	10	7	70	2	20
1	8	1		7		0	
2	5	1		4		0	
3	3	1		2		0	
4	3	1		2		0	
5	1	0		1	100	0	
6	1	0		1		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,0 J	5	1	20	4	80	0	
N₃							
0	4	2	50	2	50	0	
1	4	2		2		0	
2	2	2		0		0	
3	1	1		0		0	
4	1	1		0		0	
5	0	0		0		0	
6	0	0		0		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,0 J.	2	2	100	0		0	

Tab. A 5: Axillärer Lymphknotenstatus und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
N_x							
0	11	9	81,8	0		2	18,2
1	11	9		0		2	
2	10	8		0		2	
3	6	4		0		2	
4	4	4		0		0	
5	4	4	100	0		0	
6	3	3		0		0	
7	3	3		0		0	
8	2	2		0		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,3 J	5,5	4	72,7	0		1,5	27,3

Fortsetzung Tab. A 5: Axillärer Lymphknotenstatus und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
Stadium I							
0	15	10	66,7	4	26,7	1	6,7
1	13	10		2		1	
2	13	10		2		1	
3	12	9		2		0	
4	6	5		1		0	
5	5	4	8	1	20	0	
6	5	4		1		0	
7	2	1		1		0	
8	2	1		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,8 J.	7,5	6	78,0	1,2	16	0,3	4
Stadium II							
0	37	25	67,6	9	24,3	3	8,1
1	34	23		8		3	
2	30	21		6		3	
3	22	14		5		3	
4	17	10		4		3	
5	13	8	61,5	4	30,8	1	7,7
6	9	6		2		1	
7	4	3		1		0	
8	2	1		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,7 J.	18,5	11,2	60,6	4,3	23,2	3	16,2
Stadium III							
0	32	16	50	12	37,5	4	12,5
1	28	15		1		2	
2	18	11		5		2	
3	13	10		3		0	
4	9	7		2		0	
5	5	4	80	1	20	0	
6	4	3		1		0	
7	2	2		0		0	
8	1	1		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,4 J.	16	10,6	66,2	4,2	26,3	1,2	7,5
Stadium IV							
0	20	15	75	2	10	3	15
1	20	15		2		3	
2	18	14		2		2	
3	1	8		2		2	
4	9	7		2		0	
5	7	5	71,4	2	28,6	0	
6	5	3		2		0	
7	4	3		1		0	
8	3	2		1		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,7 J.	10	7,3	73	2	20	0,7	7

Tab. A 6: UICC-Stadien und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
0-1 Jahre							
0	26	13	50	7	26,9	6	23,1
1	22	12		6		4	
2	17	10		4		3	
3	13	7		4		2	
4	7	4		3		0	
5	5	2	40	3	60	0	
6	5	2		3		0	
7	3	2		1		0	
8	3	2		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3 J.	13	7	53,8	4	30,8	2	15,4
1-2 Jahre							
0	26	16	61,6	7	26,9	3	11,5
1	23	15		5		3	
2	18	1		3		3	
3	9	6		1		2	
4	7	5		0		2	
5	4	3	75	0		1	25
6	3	2		0		1	
7	1	1		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,6 J.	13	8,7	66,9	1,9	14,6	2,4	18,5
2-5 Jahre							
0	27	18	66,7	8	29,6	1	3,7
1	25	17		7		1	
2	21	16		4		1	
3	18	14		3		1	
4	15	11		3		1	
5	14	11	78,5	3	21,5	0	
6	9	7		2		0	
7	4	3		1		0	
8	3	2		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 5,1 J.	13,5	10,6	78,5	2,9	21,5	0	
5-10 Jahre							
0	14	12	85,7	2	14,3	0	
1	14	12		2		0	
2	13	12		1		0	
3	11	10		1		0	
4	8	7		1		0	
5	6	5	80	1	10	0	
6	5	5		0		0	
7	3	3		0		0	
8	1	1		0		0	
9	1	1		0		0	
Median 4,5 J.	7	6	85,7	1	14,3	0	

Tab. A 7: Rezidivfreies Intervall und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
über 10 Jahre							
0	11	7	63,6	3	27,3	1	9,1
1	11	7		3		1	
2	10	6		3		1	
3	8	4		3		1	
4	4	2		2		0	
5	1	0		1	100	0	
6	1	0		1		0	
7	1	0		1		0	
8	1	0		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,6 J.	5,5	2,7	49,1	2,4	43,6	0,4	7,3

Fortsetzung Tab. A 7: Rezidivfreies Intervall und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
< 1 cm							
0	29	19	65,5	7	24,1	3	10,4
1	27	17		7		3	
2	22	15		4		3	
3	14	9		3		2	
4	11	8		2		1	
5	9	6	66,7	2	22,2	1	11,1
6	6	3		2		1	
7	2	2		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,0 J.	14,0	9	64,3	3	21,4	2	14,3
> 1 cm							
0	51	37	72,5	11	21,6	3	5,9
1	47	36		8		3	
2	42	34		5		3	
3	35	28		4		3	
4	23	18		3		2	
5	16	13	81,3	3	18,7	0	
6	14	12		2		0	
7	9	7		2		0	
8	7	5		2		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,8 J.	25,5	20,1	78,8	3,2	12,6	2,2	8,6
< 10 cm							
0	65	43	66,2	13	20	9	13,8
1	58	41		10		8	
2	52	38		6		8	
3	43	32		5		6	
4	31	24		4		3	
5	22	17	77,3	4	18,2	1	4,5
6	18	14		3		1	
7	10	8		2		0	
8	7	5		2		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,9 J.	32,5	25	76,9	4,1	12,6	3,4	10,5
> 10 cm							
0	18	8	44,4	8	44,4	2	11,2
1	16	8		7		1	
2	11	7		4		0	
3	6	4		2		0	
4	2	1		1		0	
5	2	1	50	1	50	0	
6	1	0		1		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,4 J.	9	5,8	64,4	3,2	35,6	0	

Tab. A 8: Lokalrezidivgröße und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
Thorax							
0	64	43	67,2	12	18,7	9	16,1
1	61	41		12		8	
2	54	38		9		7	
3	42	29		8		5	
4	30	21		6		3	
5	23	16	69,5	6	26,1	1	4,4
6	19	13		15		1	
7	11	8		3		0	
8	8	5		3		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,7 J.	32	22,5	70,3	6	18,8	3,5	10,9
Thorax und Lymphknoten							
0	16	8	50	7	43,8	1	6,25
1	14	8		6		0	
2	10	7		3		0	
3	7	5		2		0	
4	3	2		1		0	
5	2	1	50	1	50	0	
6	0	0		0		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,7 J.	8	5,7	71,2	2,3	28,8	0	
Lymphknoten							
0	24	15	62,5	8	33,3	1	4,2
1	20	14		5		1	
2	15	11		3		1	
3	10	7		2		1	
4	8	6		2		0	
5	5	4	80	1	20	0	
6	3	3		0		0	
7	1	1		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,6 J.	12	8,6	71,7	2,4	20	1	8,3

Tab. A 9: Lokalrezidivlage und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
eine Region							
0	86	58	67,5	18	20,9	10	11,6
1	80	55		16		9	
2	68	49		11		8	
3	52	36		10		6	
4	38	27		8		3	
5	28	20	71,4	7	25	1	3,6
6	22	16		5		1	
7	12	9		3		0	
8	8	5		3		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,6 J.	43	30,2	70,2	8,7	20,2	4,1	9,6
mehrere Regionen							
0	18	8	44,4	9	50	1	5,6
1	15	8		7		0	
2	11	7		4		0	
3	7	5		2		0	
4	3	2		1		0	
5	2	1	50	1	50	0	
6	1	0		1		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Nedian 2,5 J.	9	6	66,7	3	33,3	0	

Tab. A 10: Lokalrezidivregionen (eine/mehrere) und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle n	ja		lokaler Erfolg nein		keine Angabe	
		n	%	n	%	n	%
25-40 Gy							
0	18	10	55,6	6	33,3	2	11,1
1	16	8		6		2	
2	9	6		2		1	
3	7	4		2		1	
4	5	3		1		1	
5	4	2	50	1	25	1	25
6	3	1		1		1	
7	1	0		1		0	
8	1	0		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 2 J.	9	6	66,7	2	22,2	1	11,1
40-50 Gy							
0	40	25	62,5	12	30	3	7,5
1	38	25		10		3	
2	33	22		8		3	
3	24	16		5		3	
4	16	11		3		2	
5	10	7	70	3	30	0	
6	7	5		2		0	
7	4	3		1		0	
8	2	1		1		0	
9	1	1		0		0	
Median 3,5 J.	20	13,5	67,5	4	20	2,5	12,5
50-60 Gy							
0	44	30	68,2	9	20,4	5	11,4
1	40	29		7		4	
2	36	27		5		4	
3	28	21		5		2	
4	20	15		5		0	
5	16	12	75	4	25	0	
6	13	10		3		0	
7	7	6		1		0	
8	5	4		1		0	
9	0	0		0		0	
Median 3,8 J.	22	16,5	75	5	22,7	0,5	2,3
über 60 Gy							
0	2	1	50	0		1	50
1	1	1		0		0	
2	1	1		0		0	
3	0	0		0		0	
4	0	0		0		0	
5	0	0		0		0	
6	0	0		0		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 1,5 J.	1	1	100	0		0	

Tab. A 11: Lokalrezidivdosis und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle		ja n	%	lokaler Erfolg		keine n	Angabe %
	n				nein n	%		
nur Bestrahlung								
0	1	0			1		0	
1	1	0			1		0	
2	0	0			0		0	
3	0	0			0		0	
4	0	0			0		0	
5	0	0			0		0	
6	0	0			0		0	
7	0	0			0		0	
8	0	0			0		0	
9	0	0			0		0	
Median -	-	-			-		-	
Operation und Bestrahlung								
0	62	45	72,6		12	19,3	5	8,1
1	58	43			10		5	
2	54	40			9		5	
3	45	33			8		4	
4	34	26			7		2	
5	24	18	75		6	25	0	
6	17	13			4		0	
7	11	8			3		0	
8	7	4			0		0	
9	0	0			0		0	
Median 4,3 J.	31	22,9	73,9		6,7	21,6	1,4	4,5
Bestrahlung und Hormontherapie								
0	4	1	25		2	50	1	25
1	2	1			1		0	
2	2	1			1		0	
3	1	0			1		0	
4	1	0			1		0	
5	1	0			1	100	0	
6	1	0			1		0	
7	0	0			0		0	
8	0	0			0		0	
9	0	0			0		0	
Median 1,5 J.	2	1	50		1	50	0	
Bestrahlung und Zytostatika								
0	3	0			3	100	0	
1	2	0			2		0	
2	0	0			0		0	
3	0	0			0		0	
4	0	0			0		0	
5	0	0			0		0	
6	0	0			0		0	
7	0	0			0		0	
8	0	0			0		0	
9	0	0			0		0	
Median 1,3 J.	1,5	0			1,5	100	0	

Tab. A 12: Weitere Lokalrezidivtherapie und lokaler Erfolg

Beobachtungszeit Jahre	Fälle		lokaler Erfolg				
	n	ja	nein	keine Angabe			
	n	%	n	%	n	%	
Bestrahlung, Hormone und Zytostatika							
0	2	0	2	100	0		
1	2	0	2		0		
2	1	0	1		0		
3	0	0	0		0		
4	0	0	0		0		
5	0	0	0		0		
6	0	0	0		0		
7	0	0	0		0		
8	0	0	0		0		
9	0	0	0		0		
Median 2 J.	1	0	1	100	0		
Operation, Bestrahlung und Hormone							
0	17	10	58,8	5	29,4	2	11,8
1	15	10		4		1	
2	11	9		1		1	
3	8	6		1		1	
4	4	3		1		0	
5	4	3	75	1	25	0	
6	4	3		1		0	
7	1	1		0		0	
8	1	1		0		0	
9	1	1		0		0	
Median 2,8 J.	8,5	6,5	76,4	1	11,8	1	11,8
Operation, Bestrahlung und Zytostatika							
0	3	0	3	100	0		
1	2	0	2		0		
2	0	0	0		0		
3	0	0	0		0		
4	0	0	0		0		
5	0	0	0		0		
6	0	0	0		0		
7	0	0	0		0		
8	0	0	0		0		
9	0	0	0		0		
Median 1,3 J.	1,5	0	1,5	100	0		
Operation, Bestrahlung, Hormone und Zytostatika							
0	3	1	33,3	2	66,7	0	
1	3	1		2		0	
2	2	1		1		0	
3	0	0		0		0	
4	0	0		0		0	
5	0	0		0		0	
6	0	0		0		0	
7	0	0		0		0	
8	0	0		0		0	
9	0	0		0		0	
Median 2,3 J.	1,5	0,75	50	0,75	50	0	

Fortsetzung Tab. A 12 : Weitere Lokalrezidivtherapie und lokaler Erfolg

Fragenbogen zum Thema: Bonndlung u: Prognose des Lokalsidivs beim Mamma-Ca (1975-87)

I Persönliche Daten

Name
Adresse/Wel.
Hausarzt
einweis.Arzt/Klinik
Geschlecht

II Primärer Tumor

Anamnese

Menopausenstatus

Tumorklassifikation

Seite

Region

Primäre Therapie

A Lokalthherapie

1. OP

Methode

2. Bestrahlung

Vorbestrahlung

Nachbestrahlung

Ort

Datum

Lokalisation

Technik

Feld-
größe (cm)

Strahlen-
art

Filter

Bolus

Dosis (Gy)

ED

GD

Thoraxwand

Sternalfeld

H-S-I-Feld

Ax-Feld

H-S-I-Ax-Feld

Brust

Schlüssel:

O.k.A.

1-nein

2-ja

1-Stehfeld

2-tang.

Gegenfeld

4-Konv.

4-Rct./Pendel

5-Aufsattl.

6-andere

B Systemtherapie

1. Hormone

Datum

additiv

Gestagene

Androgene

andere

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

2. Zytostatika

Datum

Adriablastinhalg(AC)

ohne Adriablastin(CMF)

Erhaltungstherapie

(Mischmetz/Brummer)

Monotherapie

andere

Tumorstadium postoperativ

PTNM

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

2-ja

O.k.A.

1-nein

Perimetastasen nachweisbar ☐ O=k.A., 1=nein, 2=ja
 Datum ☐

Überleben ☐ O=k.A., Patient zuletzt lebend, gesehen am
 1=nein, Patient verstorben am
 2=ja, Patient lebte bis zum Stichtag
 Todesursache ☐ O=k.A., Metastasen, Lokalfreiliv,
 3=andere

Komplikationen der Bestrahlungstherapie
☐ Hautschäden
☐ Radiostronekrose
☐ Strahlenpneumonie/-fibr. ☐ O=k.A.,
 (mit Beschwerden)
☐ Arterien (mit Beschwerden) ☐ 2=ja
☐ Bewegungsk Einschränkung (mit
 Beschwerden)
☐ andere

Besonderes ☐

2. Bestrahlung	Datum	Technik	Feld- größe cm	Strahlen- art	Dosis (Gy)	Alter	Zeit- punkt
Thoraxwand	☐ O=k.A., 1=ja	☐	☐	☐	WD ☐	☐	☐
Sternalfeld	☐	☐	☐	☐	WD ☐	☐	☐
1-3-1-Feld	☐	☐	☐	☐	WD ☐	☐	☐
AK-Feld	☐	☐	☐	☐	WD ☐	☐	☐
H-S-1-AX-Feld	☐	☐	☐	☐	WD ☐	☐	☐
Schlüssel:							
O=k.A.	☐ O=k.A.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1=nein	☐ 1=Cp 60	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2=ja	☐ 2=ja	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 3=ja	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 4=KbV	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 5=KbV	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 6=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 7=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 8=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 9=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 10=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 11=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 12=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 13=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 14=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 15=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 16=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 17=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 18=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 19=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 20=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 21=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 22=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 23=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 24=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 25=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 26=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 27=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 28=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 29=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 30=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 31=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 32=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 33=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 34=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 35=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 36=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 37=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 38=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 39=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 40=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 41=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 42=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 43=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 44=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 45=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 46=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 47=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 48=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 49=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 50=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 51=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 52=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 53=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 54=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 55=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 56=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 57=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 58=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 59=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 60=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 61=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 62=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 63=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 64=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 65=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 66=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 67=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 68=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 69=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 70=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 71=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 72=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 73=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 74=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 75=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 76=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 77=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 78=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 79=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 80=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 81=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 82=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 83=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 84=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 85=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 86=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 87=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 88=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 89=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 90=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 91=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 92=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 93=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 94=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 95=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 96=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 97=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 98=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 99=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	☐ 100=andere	☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Literaturverzeichnis

1. Aberizk, W.J., B.Silver, J.C.Henderson, B.Candy, J.R. Harris:
The use of radiotherapy for treatment of isolated loco-regional recurrence of breast carcinoma after mastectomy
Cancer 58, 1214-1218, 1986
2. Amalric, R., F.Santamaria, F.Robert, J.Seigle, C.Alt-schuler, J.M.Kurtz, J.M.Spitalier, H.Brandone, Y.Ayme, J.F.Pollet, R.Burmeister, R.Abed:
Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute
Cancer 49 (1), 30-34, 1982
3. Anderson, D.E.:
Die familiäre und genetische Prädisposition bei Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
In: Frischbier, H.-J. (Hrsg.): Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
G.Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1982
4. Arndt, J.:
Indikationen und Grenzen der Strahlentherapie bösartiger Neubildungen
G.Fischer, Stuttgart 1973
5. Atkins, H., J.L.Hayward, D.Klugmann, A.B.Wayte:
Treatment of early breast cancer: A report after 10 years of clinical trial
Br.Med.J. 2, 423-429, 1972
6. Auchincloss, H., Jr.:
The nature of local recurrence following radical mastectomy
Cancer 11, 611-619, 1958
7. Bässler, R.: Pathologie der Brustdrüse
in: Doerr, W., G.Seifert, E.Uehlinger:
Spezielle pathologische Anatomie Bd. 11,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978

8. Beck, T.M., N.E.Hart, D.A.Woodard, C.E.Smith:
Local or regionally recurrent carcinoma of the breast:
Results of therapy in 121 patients
J.Clin.Oncol. 1 (6), 400-405, 1983
9. Becker, J., H.M.Kuhn, W.Wenz, E.Willich:
Kursus: Radiologie und Strahlenschutz
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972
10. Bedwinek, J.M., B.Fineberg, J.Lee, M.Ocwieza:
Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 7 (5), 581-585, 1981
11. Bedwinek, J.M., J.Lee, B.Fineberg, M.Ocwieza:
Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer
Cancer 47, 2232-2235, 1981
12. Bedwinek, J.M., D.Munro, B.Fineberg:
Local-regional treatment of patients with simultaneous local-regional recurrence and distant metastases following mastectomy
Am.J.Clin.Oncol. 6 (3), 295-300, 1983
13. Berkson, J., S.W.Harrington:
Mortality and survival in surgically treated cancer of the breast. A statistical summary of some experience of the Mayo Clinic
Proc.Mayo Clin. 32, 645-674, 1957
14. Berndt, H., W.Friederichs, J.Gertich, H.Schwarz:
Einfluß des Alters auf die Prognose des MammaCarcinoms
Chirurg 32, 401-405, 1961
15. Bishop, H.M., R.W.Blamey, C.W.Elston, J.L.Haybittle:
Relationship of oestrogenreceptor status to survival in breast cancer
Lancet 283, 1979 (II)
16. Bloom, H.J.G., W.W.Richardson, E.J.Harries:
Natural history of untreated breast cancer (1805-1933)
Br.Med.J. 2, 213-221, 1962

17. Brinkley, D., J.L.Haybittle:
Treatment of stage-II carcinoma of the female breast
Lancet 2, 291-295, 1966
18. Brinkley, D., J.L.Haybittle:
Treatment of stage-II carcinoma of the female breast
Lancet 2, 1086-1087, 1971
19. Bruce, J., C.D.Carter, J.Fraser:
Patterns of recurrent disease in breast cancer
Lancet 1, 433-437, 1970
20. Bruce, J.: Operable cancer of the breast. A controlled
clinical trial
Cancer 28, 1443-1452, 1971
21. Burn, J.J.: "Early" breast cancer: The Hammersmith
trial. An interim report
Br.J.Surg 61, 762-765, 1974
22. Buzdar, A.U., G.R.Blumenschein, T.L.Smith, C.K.Tashima,
G.N.Hortobagyi, H.Y.Yap, J.U.Gutterman, E.M.Hersh,
E.A.Gehan:
Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy
for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED)
J.Surg.Oncol. 12, 27-40, 1979
23. Chen, K.K., E.D.Montague, A.M.J.Oswald:
Results of irradiation in the treatment of locoregional
breast cancer recurrence
Cancer 56, 1269-1273, 1985
24. Chu, F.C.H., F.J.Lin, H.J.Kim, S.H.Huh, C.J.Garmatics:
Locally recurrent carcinoma of the breast
Cancer 37, 2677-2681, 1976
25. Clark, R.M., R.H.Wilkinson, L.J.Maroney, J.G.Reid,
W.D.McDonald: Breast cancer: A 21-year experience with
conservative surgery and radiation
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 8, 967-975, 1982
26. Cocconi, G., V.De Lisi, C.Boni, P.Mori, P.Malacarne,
P.Amadori, E.Giovanelli:
Chemotherapy versus combination of chemotherapy and
endocrine therapy in advanced breast cancer
Cancer 51, 581-588, 1983

27. Cox, D.R.:
Regression models and life-tables
J.R.Stat.Soc.(Series B) 34, 187-200, 1979
28. Cutler, S.J., A.J.Asire, S.G.Taylor:
Classification of patients with disseminated cancer of
the breast
Cancer 24, 861-869, 1969
29. Danoff, B.F., L.R.Coia, R.I.Cantor, T.F.Pajak, S.Kramer:
Locally recurrent breast carcinoma: The effect of
adjuvant chemotherapy on prognosis
Radiology 147, 849-852, 1983
30. Dao, T.L., J.Kovacic:
Incidence of pulmonary and skin metastases in women with
breast cancer who received postoperative radiation
Surgery 52, 203-212, 1962
31. Del Regato, J.A.:
Radiotherapy as a postoperative surgical adjuvant in the
management of cancer of the breast
Radiology 98, 695-698, 1971
32. Denoix, P.I. et al.:
Clinical stage classification of malignant tumors of the
breas. Draft
International Union against Cancer, 1956
33. Denoix, P.: Treatment of malignant breast tumors.
Recent results in cancer research
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1970
34. Deutsch, M., J.Parsons, B.Mittal:
Local-regional recurrent breast cancer - treatment with
radiotherapy
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 11, 101-102, 1985
35. Devitt, J.E.:
The enigmatic behavior of breast cancer
Cancer 27, 12-17, 1971
36. Di Pietro, S., L.Bertario, L.Piva: Prognosis and
treatment of loco-regional breast cancer recurrences:
Critical considerations on 120 cases
Tumori 66, 331-338, 1980

37. Donegan, W.L., C.M.Perez-Mesa, F.R.Watson:
A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma
Surg.Gynecol.Obstet. 122, 529-540, 1966
38. Easson, E.C.:
Post-operative radiotherapy in breast cancer
In: Prognostic factors in breast cancer, 118-127,
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
39. Fisher, B., N.H.Slance, P.J.Cavanaugh, B.Gardner,
R.G.Ravdin:
Post-operative radiotherapy in the treatment of breast
cancer: Results of the National surgical adjuvant breast
project clinical trial
Ann.Sur. 172, 711-732, 1970
40. Fisher, B., E.Montague, C.Redmond, B.Barton, D.Borland,
E.R.Fisher, M.Deutsch, G.Schwarz, R.Margolese, W.Donegan,
H.Volk, C.Konvolinka, B.Gardner, I.Cohn, G.Lesnic,
A.B.Cruz, W.Lawrence, T.Nealon, H.Butcher, R.Lawton (and
other NSABP investigators):
Comparison of radical mastectomy with alternative treat-
ments for primary breast cancer. A first report of
results from a prospective randomised clinical trial
Cancer 39, 2827-2839, 1977
41. Fisher, B., C.Redmond, E.R.Fisher, and participating
NSABP investigators: The contribution of recent NSABP
clinical trials of primary breast cancer therapy on an
understanding of tumor biologician overview of findings
Cancer 46, 1009-1025, 1980
42. Fletcher, G.H., E.D.Montague, E.C.White: Evaluation of
irradiation to the peripheral lymphatics in conjunction
with radical mastectomy for cancer of the breast
Cancer 21, 791-797, 1968
43. Fletcher, G.H., E.Montague, A.J.Nelson:
Combination of conservative surgery and irradiation for
cancer of the breast
Am.J.Roentgenol.Radium Ther.Nucl.Med. 162, 216-222, 1976

44. Fletcher, G.H., E.D.Montague, N.Tapley, J.L.Barker:
Radiotherapy in the managment of nondisseminated breast
cancer
in: Textbook of radiotherapy, Fletcher, G.H.(Ed.),
527-579, Lea & Febiger, Philadelphia 1980
45. Frischbier, H.-J., H.U.Lohbeck:
Frühdiagnostik des Mammakarzinoms, Lehrbuch und Atlas
G.Thieme, Stuttgart 1977
46. Frommhold, H., J.Vatter, P.Thurn:
Zur Wertigkeit der postoperativen Strahlentherapie bei
der Behandlung des Mammakarzinoms
Strahlentherapie 157, 145-152, 1981
47. Günther, B.:
Das Mammakarzinom - aktuelle Aspekte und Kontroversen
Dt.Ärzteblatt 79 (47), 29-33, 1982
48. Haagensen, C.D., A.P.Stout: Carcinoma of the breast:
III, results of treatment, 1935-1942
Ann.Surg. 134, 151-172, 1951
49. Haagensen, C.D.
Treatment of curable carcinoma of the breast
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2, 975-980, 1977
50. Hähnel, R., T.Woodings, A.B.Vivian: Prognostic value of
oestogen receptor in primary breast cancer
Cancer 44, 671, 1976
51. Hahn, P., O.Hallberg, K.J.Victerlöf:
Efficiency of post-operative radiation in carcinoma of the
breast. A comparison between two methods
Acta Radiol.Ser.Oncol.Radiat.Phys.Biol.18(2),113-121,1979
52. Hamilton,T., A.O.Langlands, R.J.Prescott:
The treatment of operable cancer of the breast: A
clinical trial in the south-east region of Scotland
Br.J.Surg. 61, 758-761, 1974
53. Hayward, J.: Conservative surgery in the treatment of
early breast cancer
Br.J.Surg. 61, 770-771, 1974

54. Heilmann, H.P.:
Die postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom.
Untersuchungen zur optimalen Dosisverteilung bei Be-
strahlungen der Thoraxwand über tangentielle Stehfelder
Strahlentherapie 146, 174-189, 1973
55. Helman, P., M.B.Bennett, J.H.Louw, W.Wilkie, P.Madden,
W.Silber, R.Sealy, J.Heselson: Interim report on trial
of treatment for operable breast cancer
S.Afr.Med.J. 46, 1374-1375, 1972
56. Herfarth, C.: Die Bedeutung der Radikalität für die
operative Therapie des Mammakarzinoms
In: Frischbier, H.-J.(Hrsg.):
Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
G.Thieme, Stuttgart-New York 1982
57. Hietanen, P., M.Miettinen, J.Mäkinen:
Survival after first recurrence in breast cancer
Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 22 (8), 913-919, 1986
58. Holfelder, H.:
Ist die postoperative Strahlentherapie beim Mamma-
karzinom berechtigt ?
Strahlentherapie 22, 667-688, 1976
59. Host, H., I.O.Brennhovd:
Combined surgery and radiation therapy versus surgery
alone in primary mamma carcinoma. The effect of ortho-
voltage radiation
Acta Radiol.Ther.Stockh. 14, 25-32, 1975
60. Host, H., I.O.Brennhovd: The effect of post-operative
radiotherapy in the breast cancer
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 3, 1061-1067, 1977
61. Host, H., I.O.Brennhovd, M.Loeb:
Postoperative radiotherapy in breast cancer - long-term
results from the Oslo study
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 12, 727-732, 1985
62. Humphrey, L.J., M.Swerdlow:
Factors influencing the survival of patients with
carcinoma of the breast
Am.J.Surg. 106, 440-444, 1963

63. Hultborn, K.A., B.Tornberg: Mammary carcinoma:
The biologic character of mammary carcinoma studied in
517 cases by a new form of malignancy grading
Acta Radiol.Suppl. 196, 1-143, 1960
64. Jackson, S.M.: Carcinoma of the breast - the significance
of supraclavicular lymph node metastases
Clin.Radiol. 17, 107-114, 1966
65. Kaae, S., H.Johansen:
Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the
method of McWhirter for mammary carcinoma
Ann.Surg. 170, 895-899, 1969
66. Kaplan, E.L., P.Meier:
Non-parametric estimation from incomplete observation
J.Amer.Statist.Assoc. 53, 457-481, 1958
67. Kaufmann, M., K.Klinga, B.Runnebaum, F.Kubli: Steroid-
Rezeptor Status und Prognose beim primären Mammakarzinom
in: Frischbier, H.-J. (Hrsg.):
Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
G.Thieme, Stuttgart-New York, 1982
68. Koslowski, L., W.Irmer, K.-A. Bushe:
Lehrbuch der Chirurgie
F.K. Schattauer, Stuttgart-New York, 1978
69. Lacour, L., P.Bucalossi, E.Caceres, G.Jacobelli, T.Kos-
zarowski, M.Le, C.Rumeau-Rouquette, U.Veronesi:
Radical mastectomy versus radical mastectomy plus inter-
nal mammary dissection. Five-year results of an inter-
national cooperative study
Cancer 37, 206-214, 1976
70. Lane-Claypon, J.E.:
Report of the late results of operation for cancer of
the breast
Brit.Min. of Health Publ., Health Rep. 51, 1928
71. Leis, H.-P.:
Risikofaktoren zur Entwicklung eines Mammakarzinoms
in: Frischbier, H.-J. (Hrsg.):
Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
G.Thieme, Stuttgart-New York, 1982

72. Lieven, H.v., R.Rohloff:
Zur postoperativen Bestrahlung des Mammarkarzinoms
Deutscher Röntgenkongress, Köln 1980
73. Lieven, H.v.:
Radikale Mastektomie und Bestrahlung (postoperative
Bestrahlung)
in: Diethelm, L., F.Heuck, O.Olsson, F.Strnad, H.Vieten,
A.Zuppinger (Hrsg.): Sonderdruck aus Handbuch der medi-
zinischen Radiologie Bd XIX: Spezielle Strahlentherapie
maligner Tumoren, Teil 2: Mammatumoren
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1982
74. Lo, T.C.M., F.A.Salzman, K.A.Wright, G.E.Costley:
Megavolt electron irradiation in the treatment of
recurrent carcinoma of the breast on the chest wall
Acta Radiol. 22, 97-99, 1983
75. Madoc-Jones, H., A.J.Nelson, E.D.Montague: Evaluation of
the effectiveness of radiotherapy in the management of
early nodal recurrences from adenocarcinoma of the breast
Breast 2, 31, 1976
76. Marshall, K.A., A.Redfern, B.Cady:
Local recurrence of carcinoma of the breast
Surg.Gynecol.Obstet. 139, 406-408, 1974
77. Maynard, P.V., C.D.Davies, R.W.Blamey, C.W.Elston,
J.Johnson, K.Griffiths:
Relationship between oestrogen-receptor content and
histological grade in human primary breast tumours
Br.J.Cancer 38, 745-748, 1978
78. McDivitt, R.W., F.W.Steward, J.W.Berg:
Tumours of the breast
Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1968
79. McWhirter, R.: Die Stellung der Strahlentherapie in der
Behandlung des Brustkrebses
Strahlentherapie 102, 456-465, 1957
80. Nelson, A.J., III, E.D.Montague:
Resectable localized breast cancer. The rationale for
combined surgery and irradiation
JAMA 23, 189-191, 1975

81. Papaioannou, A.N., F.J.Tanz, H.Volk:
Fate of patients with recurrent carcinoma of the breast
Cancer 20 (1), 371-376, 1967
82. Patanaphan, V., O.M.Salazar, H.Poussin-Rosillo:
Prognosticators in recurrent breast cancer. A 15-year
experience with irradiation
Cancer 54, 228-234, 1984
83. Paterson, R., M.H.Russell:
Clinical trials in malignant disease. Part III: Breast
cancer: Evaluation of postoperative radiotherapy
J.Fac.Radiol. 10, 175-180, 1959
84. Paterson, R.:
Breast cancer. A report of two clinical trials
J.Roy.Coll.Surg.Edinb. 7, 245-254, 1962
85. Pichon, M.F., C.Pallud, M.Brunet, E.Milgrom:
Relationship of presence of progesterone receptors to
prognosis in early breast cancer
Cancer Res. 40, 3357, 1980
86. Regnier, R., T.H.Nguyen, P.Balikdjan, J.Lustman-Marechal,
P.Smets, H.Darquennes, J.Henry:
Experience of telecobalt therapy in operable breast
cancer at J.Bordet Institute (1969-1975)
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 8, 1517-1523, 1982
87. Renner, H., C.Lang, K.Ziegler:
Simultane kombinierte Radio/Chemotherapie des lokal
rezidivierenden Mammakarzinoms
Strahlentherapie 160 (7), 421-424, 1984
88. Rissanen, P.M., P.Holsti: Vergleich zwischen konservati-
ver und radikaler Chirurgie, kombiniert mit Strahlenthe-
rapie, bei der Behandlung des Brustkrebses im Stadium I
Strahlentherapie 147, 370-374, 1974
89. Rohen, J.W.: Topographische Anatomie
F.K.Schattauer, Stuttgart-New York, 1977
90. Roth, D., H.Bayat: The role of residual tumor in the
chest wall in the late dissemination of mammary cancer
Ann.Surg. 168, 887-890, 1968

91. Roseman, J.M., A.G.James:
The significance of the internal mammary lymph nodes in
medially located breast cancer
Cancer 50, 1426-1429, 1982
92. Rosenman, J.B.S., C.Kober, W.Leland, M.Varia, J.Nemson:
Local recurrences in patients with breast cancer at the
North Carolina Memorial Hospital (1979-1982)
Cancer 57, 1421-1425, 1986
93. Sauer, H., M.Albrecht (Hrsg.):
Schriftenreihe des Tumorzentrums München. Mammakarzinome
Demeter, Gräfelfing 1983
94. Scarff, R.W., H.Torloni:
Histological types of breast tumors
World Health Organisation, Genf 1968
95. Scarff, R.W., H.J.Bloom: The role of histological
grading in the study of breast cancer
Acta Un.Int.Cancer 18, 842-847, 1962
96. Schmidt-Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe
F.K.Schattauer, Stuttgart-NewYork, 1976
97. Schulz, U., H.Sack:
Lokalrezidive nach verschiedenen Formen der Strahlenbe-
handlung beim operierten Mammakarzinom
Strahlentherapie 146, 384-395, 1973
98. Schumann, E., U.Schalldach: Die Strahlentherapie von
Rezidiven und Metastasen beim Mammakarzinom
in: Frischbier, H.-J. (Hrsg.):
Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
G.Thieme, Stuttgart-New York, 1982
99. Selbmann, H.K., A.Raab:
SAVOD-Q, Anwenderhandbuch. Technische Bericht Nr.3
ISB München 1980
100. Shimkin, M.B., E.L.Lucia, B.V.A.Low-Beer, H.G.Bell:
Recurrent cancer of the breast. Analysis of frequency,
distribution and mortality at the University of
California Hospital, 1918 to 1947, inclusive
Cancer 7, 29-46, 1954

101. Spiessl, B. (Hrsg.): TNM-Atlas: Illustrierter
Leitfaden zur TNM-, pTNM-Klassifikation, UICC
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1985
102. Spratt, J.S.:
Local recurrent cancer after radical mastectomy
Cancer 20 (2), 1051-1053, 1967
103. Staab, H.-J.: Medizinisch-biologische Bedeutung des
Carcinoembryonalen Antigens (CEA): Klinische Studien und
experimentelle Modelle
Edition Roche, 1985
104. Stadler, B., D.Kogelnik:
Der klinische Verlauf von Patientinnen mit isolierten
Brustwandrezidiven eines Mammakarzinoms
Strahlentherapie 159 (11), 676-681, 1983
105. Taylor, G.W.:
Treatment and results in cancer of the breast
Am.J.Roentgenol. 62, 341-344, 1949
106. Thomas, J.M., W.H.Redding, J.P.Sloane: The spread of
breast cancer: Importance of the intrathoracic lymphatic
route and its relevance to treatment
Br.J.Cancer 40 (4), 540-547, 1979
107. Toonkel, L.M., I.Fix, L.H.Jacobson, C.B.Wallach:
The significance of local recurrence of carcinoma of the
breast
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 9, 33-39, 1981
108. Toonkel, L.M., I.Fix, L.H.Jacobson, J.J.Schneider,
C.B.Wallach: Postoperative radiation therapy for
carcinoma of the breast: Improved results with elective
irradiation of the chest wall
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 8, 977-982, 1982
109. UICC (Union Internationale contre le Cancer):
TNM. Klassifikation der malignen Tumoren
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1979
110. Urban, J.A.: Clinical experience and results of excision
of the internal mammary lymph node chain in primary
operable breast cancer
Cancer 12, 14-22, 1959

- 111.Valagussa, P., G.Bonnadonna, U.Veronesi:
Patterns of relaps and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients
Cancer 41, 1170-1178, 1978
- 112.Waldeyer, A.: Anatomie des Menschen. Zweiter Teil
W. de Gruyter, Berlin-New York, 1973
- 113.Wallgren, A., C.Silfverswärd, G.Eklund:
Prognostic factors in mammary carcinoma
Acta Radiol.(Ther.) (Stockh.) 15, 1-16, 1976
- 114.Wallgren, A., O.Arner, J.Bergström, B.Blomstedt, P.O.Granberg, L.Karnström, L.Räf, C.Silfverswärd:
The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 6, 287-290, 1980
- 115.Wallgren, A., O.Arner, J.Bergström, B.Blomstedt, P.O.Granberg, L.Räf, C.Silfverswärd, J.Einhorn:
Radiation therapy in operable breast cancer: Results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 12, 533-537, 1985
- 116.Weichselbaum, R.R., A.Marck, S.Hellman:
The role of postoperative irradiation in carcinoma of the breast
Cancer 37, 2682-2690, 1976
- 117.Windeyer, B.W.: Cancer of the breast
Am.J.Roentgenol. 62 (3) 345-349, 1949
- 118.Zimmermann, K.W., E.D.Montague, G.H.Fletcher: Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer
Cancer 19, 67-74, 1966

8. Addendum

8.1. Danksagung

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof.Dr. J. Lissner für die freundliche Überlassung des Themas zu danken. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. N. Willich für die stete freundliche und hilfreiche Betreuung meiner Arbeit danken. Ferner gilt mein besonderer Dank Frau Dr. D. Messerer vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (Vorstand : Prof.Dr. K. Überla) für die Beratung der statistischen Planung und Frau R. Büttner, die mir bei der Durchführung der Computerrechenprogramme wichtige Anregungen gab. Nicht zuletzt danke ich meinem Mann für seine geduldige Unterstützung dieser Arbeit in Form zahlreicher praktischer Anregungen und Hilfestellungen.

8.2. Lebenslauf

Am 21. Mai 1955 wurde ich als Tochter des Chirurgen Dr. K.-H. Knudsen und der Ärztin Dr. M. Knudsen geb. Ketteler in Bad Homburg v.d.Höhe geboren. Von 1962-1966 besuchte ich die Friedrich-Ebert-Volksschule und von 1966-1974 das humanistische Gymnasium Philippinum in Marburg an der Lahn, das ich am 20. Mai 1974 mit der Reifeprüfung abschloß. Nach einem später anerkannten Studiensemester Physik und drei vorklinischen Fachsemestern Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg legte ich im August 1976 die ärztliche Vorprüfung ab. Das klinische Studium und das Praktischer Jahr absolvierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München vom Wintersemester 1976/77 bis zum Wintersemester 1980/81 (erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1978, zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1980). Am 9. April 1981 bestand ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, am 15. Juni 1981 erhielt ich die Approbation. Die folgenden Jahre widmete ich ganz meiner Familie, vor allem unseren Kindern Sebastian (geb. 21.04.81) und Gesa (geb. 06.12.82). Im März 1984 nahm ich die Arbeit an dieser Dissertation auf.

